

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxbryta 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg vokselotor.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lysegul til gul, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett på ca. 18 mm x 10 mm, preget med "GBT 500" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Oxbryta er indisert til behandling av hemolytisk anemi grunnet sigdcellesykdom (SCD) hos voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder, som monoterapi eller i kombinasjon med hydroksykarbamid.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes av leger med erfaring innen behandling av SCD.

Dosering

Den anbefalte dosen av Oxbryta er 1500 mg (tre 500 mg filmdrasjerte tabletter) tatt oralt én gang daglig.

Dersom en dose glemmes, skal behandlingen fortsettes dagen etter den glemte dosen.

Pediatrisk populasjon

Den anbefalte dosen av Oxbryta hos pasienter i alderen 12 år til < 18 år er den samme som hos voksne.

Sikkerhet og effekt av Oxbryta hos pediatriske pasienter under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Oxbryta har ikke blitt evaluert hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som krever dialyse (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Oxbryta er anbefalt hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Den anbefalte dosen av vokselotor hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) er 1000 mg (to 500 mg filmdrasjerte tabletter) tatt én gang daglig (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Oxbryta filmdrasjerte tabletter skal svelges hele med vann. Oxbryta kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Tablettene skal ikke deles, knuses eller tygges på grunn av den ubehagelige smaken.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4.).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har blitt observert hos < 1 % av pasienter behandlet med vokselotor i kliniske studier. Kliniske manifestasjoner kan omfatte generalisert utslett, urticaria, lett kortpustethet, lett ansiktshevelse og eosinofili (se pkt. 4.8).

Hvis det oppstår overfølsomhetsreaksjoner, skal vokselotor seponeres og egnet medisinsk behandling administreres. Behandling med vokselotor skal ikke gjenopptas hos pasienter som har fått disse symptomene ved tidligere bruk.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), også kjent som multiorganoverfølsomhet, noe som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert i forbindelse med Oxbryta (se pkt. 4.8).

Ved forskrivning av legemidlet bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn og symptomer som minner om disse reaksjonene, bør Oxbryta seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes. Hvis pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon, f.eks. DRESS, ved bruk av Oxbryta, må ikke behandling med Oxbryta startes på nytt hos denne pasienten på noe som helst tidspunkt.

Interferens med laboratorieprøver

Administrasjon av Oxbryta kan påvirke måling av hemoglobin (Hb)-undertyper (HbA, HbS og HbF) ved høyopløselig væskechromatografi (HPLC). Hvis nøyaktig kvantitering av Hb-typer er påkrevd, skal chromatografi foretas når pasienten ikke har fått behandling med Oxbryta siste 10 dager.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til vokselotor ble observert hos forsøkspersoner uten SCD med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er anbefalt. Sikkerheten til vokselotor har ikke blitt evaluert hos SCD-pasienter med ESRD som krever dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede data på sikkerheten til vokselotor hos pasienter med SCD med ulike grader av nedsatt leverfunksjon. Basert på farmakokinetiske data hos forsøkspersoner uten SCD, øker alvorlig

nedsatt leverfunksjon vokselotoreksponeringen (se pkt. 5.2). Vokselotordosen hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) bør justeres (se pkt. 4.2).

Samtidige sterke CYP3A4-indusere

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere og Oxbryta bør unngås på grunn av risikoen for nedsatt effekt av vokselotor (se pkt. 4.5).

SCD-genotyper

De fleste pasienter (90,5 %) i den pivotale fase 3-studien hadde SCD-genotype HbSS (75,2 %) eller HbS/ β^0 -talassemi (15,3 %). Sikkerhets- og effektdata for andre SCD-genotyper er derfor begrensede.

Eldre

Kliniske studier av vokselotor inkluderte ikke pasienter > 65 år.

Kombinasjonsbehandling med hydroksykarbamid

Når Oxbryta administreres i kombinasjon med hydroksykarbamid, skal preparatomtalen til hydroksykarbamid sjekkes.

Immunsuppressive effekter

Vokselotor reduserte humoral immunrespons på antigener hos både rotter og aper. Klinisk relevans for allerede immunkompromitterte pasienter eller pasienter som behandles med immunsuppressive legemidler kan ikke utelukkes.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1500 mg (døgndose), og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på vokselotor

Sterke CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-indusere kan redusere vokselotoreksponeringen og medføre redusert effekt.

Samtidig administrering av vokselotor og sterke CYP3A4-indusere (dvs. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurtekstrakt) bør unngås.

Andre undersøkte interaksjoner

Itrakonazol (en sterk CYP3A4-hemmer), omeprazol (syrereduserende middel) og hydroksykarbamid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til vokselotor.

Effekt av vokselotor på andre legemidler

CYP3A4-substrater

Vokselotor økte den systemiske eksponeringen av midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat). Den observerte eksponeringsøkningen for CYP3A4-substratet midazolam var 1,6 ganger høyere hos friske forsøkspersoner ved en subterapeutisk vokselotordose (observert vokselotor C_{\max} 7,0 – 8,0 mikrogram/ml og AUC 126,3 – 148,9 mikrogram-time/ml). Effekten ved full dose av vokselotor forventes å være høyere. Samtidig administrering av vokselotor og sensitive CYP3A4-substrater med

smal terapeutisk indeks (dvs. alfentanil, sirolimus og takrolimus) bør unngås. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, bør dosereduksjon av sensitive CYP3A4-substrater vurderes.

CYP2B6-substrater

In vitro-studier indikerer at vokselotor virker som en hemmer og induser av CYP2B6 (se pkt. 5.2). Den kliniske relevansen er for tiden ikke kjent, og forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av vokselotor og sensitive CYP2B6-substrater, slik som bupropion og efavirenz.

CYP2C8-, CYP2C9- og CYP2C19-substrater

Vokselotor er en *in vitro*-hemmer av CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 ved maksimale systemiske konsentrasjoner. Det var ingen observert endring i eksponeringen av S-warfarin (CYP2C9-substrat) og omeprazol (CYP2C19-substrat) hos friske forsøkspersoner ved en subterapeutisk vokselotordose (observert vokselotor C_{\max} 7,0 – 8,0 mikrogram/ml og AUC 126,3 – 148,9 mikrogram-time/ml). Effekten ved full dose av vokselotor er for tiden ikke kjent. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig administrering av vokselotor og sensitive CYP-enzymsubstrater.

Transportøremederte legemiddelinteraksjoner

In vitro-studier indikerte at vokselotor kan fungere som en hemmer av OATP1B1-, OAT3- og MATE1-transportører (se pkt. 5.2). Forsiktighet er derfor anbefalt ved samtidig administrering av vokselotor og sensitive substrater for disse transportørene, spesielt for substrater med smal terapeutisk indeks.

Samtidig bruk av vokselotor og digoksin (et P-gp-substrat) påvirket ikke digoksin i klinisk relevant grad. Vokselotor er ikke en hemmer av gallesalteksportpumpen (BSEP). Det er ikke kjent om vokselotor påvirker oral absorpsjon av brystkreftresistensprotein (BCRP)-substrater.

Orale antikonseptiva og andre steroidlegemidler

Ingen spesifikke interaksjonsstudier med orale antikonseptiva har blitt utført. Basert på resultatene fra *in vitro*-studier, forventes ingen negativ effekt av vokselotor på prevensjonseffekt.

Andre undersøkte interaksjoner

Vokselotor endret ikke den systemiske eksponeringen av koffein (CYP1A2-substrat) og metoprolol (CYP2D6-substrat).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av vokselotor hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Oxbryta under graviditet.

Amming

Det er ukjent om vokselotor/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av vokselotor/metabolitter i melk og påfølgende opptak hos avkom (for detaljer, se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Vokselotor skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra mennesker på effekten av vokselotor på fertilitet. Hos rotter ble det observert effekter på sædcellemotilitet og -morfologi. Disse effektene påvirket imidlertid ikke reproduksjonsevnen (se pkt. 5.3). Relevansen for mennesker er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oxbryta har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene omfatter hodepine (31,8 %), diaré (22,7 %) og abdominalsmerter (22,7 %). Alvorlige bivirkninger omfatter hodepine (1,1 %) og legemiddeloverfølsomhet (1,1 %). Permanent seponering som følge av en bivirkning forekom hos 2,3 % av pasientene.

Dosejusteringer (dosereduksjon eller doseringsavbrudd) som følge av en bivirkning forekom hos 13,6 % av pasientene som fikk vokselotor i den pivotale studien. Bivirkningene som krevde dosejustering omfattet utslett (4,5 %), diaré (3,4 %), hodepine (2,3 %), kvalme (2,3 %), abdominalsmerter (1,1 %) og legemiddeloverfølsomhet (1,1 %).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR): legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert i forbindelse med Oxbryta-behandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Tabell 1 lister opp bivirkninger som forekom hos pasienter behandlet med vokselotor 1500 mg i en 72 ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, pivotal fase 3-studie (n = 88), samt bivirkninger fra erfaringer etter markedsføring.

Bivirkninger rapportert med vokselotor er listet opp etter organklassesystem og foretrukket betegnelse. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert under frekvenskategorier. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige kliniske studiedata). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesystem	Bivirkninger ^a	Frekvenskategori
Forstyrrelser i immunsystemet	Legemiddeloverfølsomhet	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Abdominalsmerter ^b Kvalme	Svært vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ^c	Svært vanlige
	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	Ikke kjent

^a. Bivirkningene var NCI-grad 1 eller 2, unntatt diaré (n = 1), kvalme (n = 1), utslett (n = 1), generalisert utslett (n = 3) og overfølsomhet (n = 1) av grad 3.

^b. Abdominalsmerter omfatter abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen og smerter i nedre abdomen.

^c. Utslett omfatter utslett, urticaria, generalisert utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, kløende utslett og papuløst utslett.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale (GI) bivirkninger

I den pivotale fase 3-studien var de hyppigst rapporterte GI-bivirkningene diaré, abdominalsmerte og kvalme, hvor diaré og kvalme viste en doseavhengig effekt. De fleste rapporterte GI-hendelsene var grad 1 eller 2 og kunne håndteres uten behov for doseringsavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen, og opphørte ved fortsatt bruk. Gastrointestinale bivirkninger medførte dosereduksjoner hos 4,5 % av pasientene. Diaré var den hyppigste bivirkningen og ble rapportert hos 22,7 % og 11,0 % av pasientene i gruppene med henholdsvis vokselotor 1500 mg og placebo. Det var 1 (1,1 %) rapport om diaré av grad 3. En alvorlig bivirkning med kvalme som medførte sykehusinnleggelse, forekom hos 1 (1,1 %) pasient i gruppen med vokselotor 1500 mg.

Legemiddeloverfølsomhet

I den pivotale fase 3-studien fikk 1 pasient (1,1 %) legemiddeloverfølsomhet på studiedag 40. Observerte symptomer omfattet generalisert morbilliformt utslett, urticaria, lett kortpustethet, lett ansiktshevelse, pyreksi, hodepine og diaré. Forhøyede eosinofiler ble registrert. Symptomer avtok etter at vokselotor ble tilbakeholdt, og tilbakefall ble observert etter reintroduksjon av vokselotor. Hendelsen opphørte ved bruk av antihistamin og orale kortikosteroider.

Utslett

I den pivotale fase 3-studien ble utslett rapportert hos 14,8 % og 11,0 % av pasientene i gruppene med henholdsvis vokselotor 1500 mg og placebo. Mesteparten av hendelsene med utslett hadde likt utseende (forenlig med typisk makulopapuløst legemiddelutslett) og distribusjon, var ikke forbundet med ekstradermale symptomer og kunne håndteres klinisk med eller uten behandling, inkludert orale antihistaminer eller topikale kortikosteroider. Eksponerings-responsanalyse viste ikke noen statistisk signifikant dose- eller eksponerings-responsammenheng.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen observert hos pediatriske pasienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med vokselotor i de kliniske studiene var lik den som ses hos voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det var én rapport om overdosering i den pivotale fase 3-studien, hvor en pasient tok totalt 3000 mg vokselotor på én gang. Det var ingen bivirkninger forbundet med denne hendelsen.

Ved en eventuell overdosering skal pasienten behandles symptomatisk og støttetiltak iverksettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, ATC-kode: B06AX03

Virkningsmekanisme

Vokselotor er en hemmer av hemoglobin S (HbS)-polymerisering som bindes til HbS med 1:1-støkiometri og viser fortrinnsvis fordeling til røde blodceller (RBC). Ved å øke HbS affinitet for oksygen, viser vokselotor doseavhengig hemming av HbS-polymerisering. Vokselotor hemmer dannelse av sigdformede RBC og reduserer RBC-deformering.

Farmakodynamiske effekter

Den farmakodynamiske effekten av vokselotorbehandling viste en doseavhengig økning i Hb-oksygenaffinitet bestemt som endring i p20 og p50 (delvis oksygentrykk hvor det oppnås Hb-oksygenmetning på 20 % eller 50 %) som korrelerte lineært med vokselotoreksponering og medførte hemming av HbS-polymerisering. Virkningen av antipolymeriseringseffekten er å redusere hemolysemålinger (indirekte bilirubin) med en samtidig reduksjon i prosentvis retikulocytall og en økning i Hb forenlig med bedring av hemolytisk anemi.

Hjertets elektrofysiologi

Ved plasmakonsentrasjoner omtrent 2 ganger høyere enn terapeutiske konsentrasjoner, forlenger ikke vokselotor QT-intervallet i klinisk relevant grad.

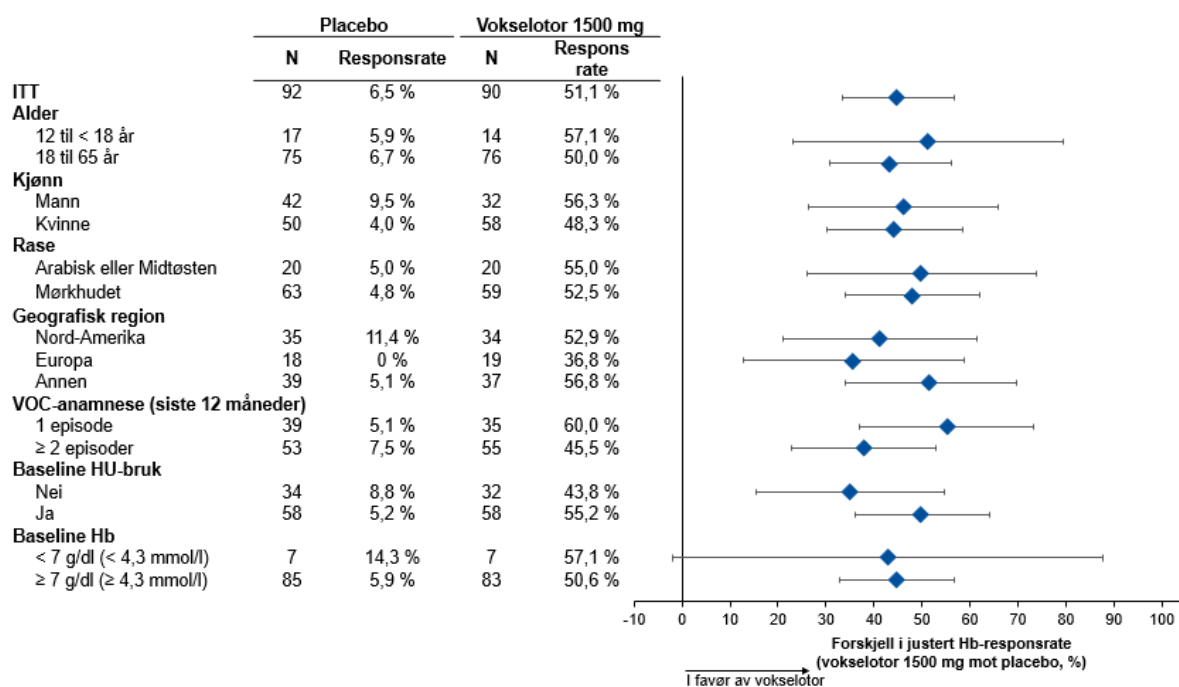
Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av vokselotor hos pasienter med SCD ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie (EudraCT2016-003370-40). I denne studien ble 274 pasienter randomisert til daglig oral administrering av vokselotor 1500 mg (N = 90), vokselotor 900 mg (N = 92) eller placebo (N = 92). Pasienter ble inkludert dersom de hadde baseline Hb \geq 5,5 g/dl (3,41 mmol/l) til \leq 10,5 g/dl (6,52 mmol/l) og 1 til 10 vasookklusiv krise (VOC)-hendelser siste 12 måneder før inklusjon. Pasienter som ellers var inkluderbare og hadde stått på stabile doser av hydroksykarbamid i minst 90 dager, kunne fortsette med hydroksykarbamidbehandling gjennom studien. Randomisering ble stratifisert etter pasienter som allerede fikk hydroksykarbamid (ja, nei), geografisk region (Nord-Amerika, Europa, annet) og alder (12 til < 18 år, 18 til 65 år). De viktigste eksklusjonskriteriene omfattet pasienter som (1) fikk regelmessige RBC-transfusjoner, (2) hadde fått RBC-transfusjon siste 60 dager, (3) hadde fått erythropoietin siste 28 dager før inklusjon, (4) hadde kjent aktiv hepatitt A, B eller C eller var kjent som humant immunsviktvirus (hiv)-positive, (5) hadde alvorlig nyreinsuffisiens, (6) hadde ukontrollert leversykdom, (7) var gravide eller (8) ammet.

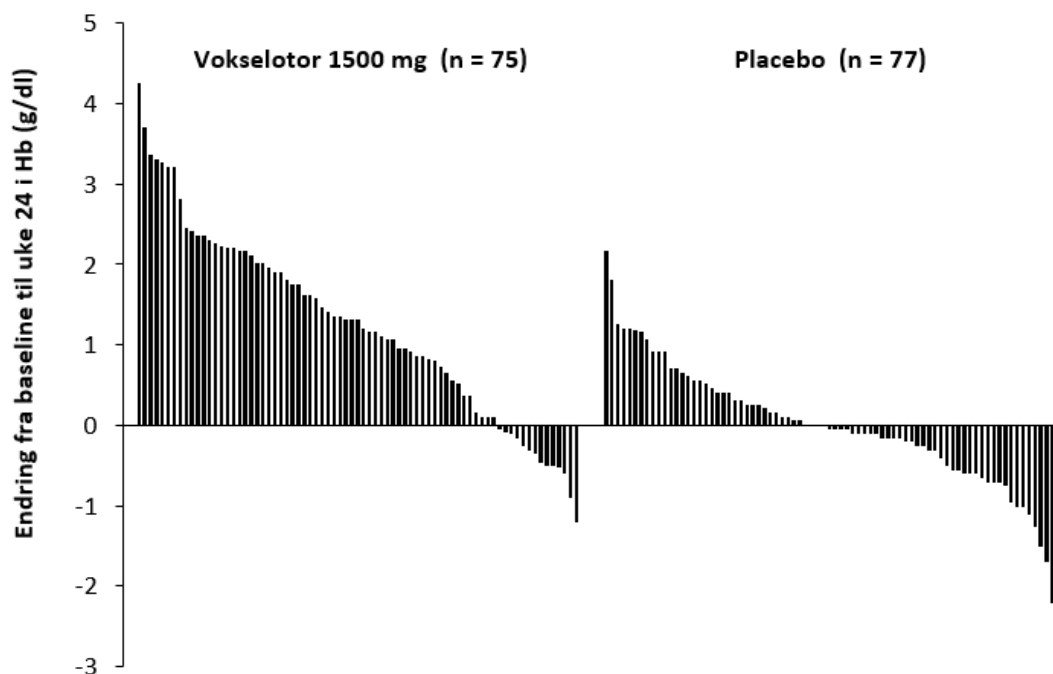
Syttifem prosent av pasientene hadde HbSS-genotype, 15 % hadde HbS/ β^0 -talassemi, 4 % HbS/ β^+ -talassemi, 3 % HbSC og 3 % andre sigdcellevarianter. De fleste fikk hydroksykarbamidbehandling (65 %). Median alder var 24 år (variasjonsbredde: 12 til 64 år), 46 (17 %) pasienter var 12 til < 18 år. Median baseline Hb var 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 til 10,8 g/dl [3,66 til 6,70 mmol/l]). Etthundreogfemten (42 %) hadde 1 VOC-hendelse og 159 (58 %) hadde 2 til 10 hendelser siste 12 måneder før inklusjon. Av de 274 pasientene avsluttet 75 (27,4 %) studien tidlig. Hovedårsakene til avslutning var trukket samtykke (10,2 %) og bivirkninger (8,4 %).

Effekt ble basert på følgende primære endepunkt: Hb-responsrate definert som en Hb-økning $>$ 1 g/dl (0,62 mmol/l) fra baseline til uke 24 hos pasienter behandlet med vokselotor 1500 mg mot placebo. Responsraten for vokselotor 1500 mg var 51,1 % (46/90) sammenlignet med 6,5 % (6/92) i placebogruppen ($p < 0,001$). Ingen undergrupper av ekstremverdier ble observert (figur 1). Økningen i Hb ble observert fra uke 2 og vedvarte til og med uke 72. Distribusjonen av Hb-endring fra baseline for enkeltpasienter som fullførte 24 ukers behandling med vokselotor 1500 mg eller placebo er vist i figur 2.

Figur 1: Hemoglobinrespons i uke 24 etter undergruppe (vokselotor 1500 mg mot placebo) (intent-to-treat [ITT]-populasjon)



Figur 2: Endring på pasientnivå fra baseline i hemoglobin til uke 24 hos pasienter som fullførte 24 ukers behandling^{a, b}



^a. Ca. 83 % av alle randomiserte pasienter fullførte 24 ukers behandling.

^b. I Det internasjonale enhetssystemet (SI) tilsvarer Hb-området -3 til 5 g/dl på Y-aksen -1,86 mmol/l til 3,10 mmol/l basert på en konverteringsfaktor på 0,6206.

Annen effektevaluering omfattet endring i Hb og prosentvis endring i indirekte bilirubin og prosentvis retikulocyttall fra baseline til uke 24 og uke 72 (tabell 2).

Tabell 2: Justert gjennomsnittlig (SE) endring fra baseline til uke 24 og 72 i hemoglobin og kliniske hemolysemålinger (ITT-populasjon)

	Uke 24		Uke 72	
	Oxbryta 1500 mg én gang daglig (N = 90)	Placebo (N = 92)	Oxbryta 1500 mg én gang daglig (N = 90)	Placebo (N = 92)
Hemoglobin 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-verdi	< 0,001		< 0,001	
Indirekte bilirubin %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Prosentvis retikulocyttall %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = standardfeil

Totalt antall og annualisert insidensrate (IR) av VOC under behandling var som følger: 219 hendelser med justert IR på 2,4 hendelser/år i gruppen med vokselotor 1500 mg og 293 hendelser med justert IR på 2,8 hendelser/år i placebogruppen. Ingen statistisk signifikant forskjell ble observert mellom behandlingsgruppen, men studien var ikke designet for å påvise en forskjell.

I den pivotale studien ble leggsår observert ved baseline: 4 i gruppen med vokselotor 1500 mg, 3 i placebogruppen. I vokselotorgruppen fikk alle 4 pasienter med leggsår ved baseline bedring etter behandling (3 pasienter fikk restituering innen uke 72 og 1 pasient med moderat alvorlighetsgrad ved baseline fikk bedring til mild). Én pasient fikk nye leggsår under behandlingen. I placebogruppen derimot, fikk kun 1 av de 3 pasientene med leggsår ved baseline bedring og 5 pasienter fikk nye leggsår.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vokselotor i pediatrik populasjon fra fødsel til < 6 måneders alder ved behandling av hemolytisk anemi grunnet SCD. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vokselotor i pediatrik populasjon fra 6 måneders alder til < 12 års alder ved behandling av hemolytisk anemi grunnet SCD, samt ytterligere data fra studier i den pediatrike populasjonen under 18 års alder. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Studie GBT440 007

Studie GBT440 007 er en pågående multisenter, åpen fase 2-studie med enkelt- og gjentatte doser, designet for å evaluere sikkerhet, tolerabilitet, farmakokinetikk og effekt av vokselotor hos pediatrike pasienter med SCD. Effekt- og sikkerhetsdata fra den fullførte delen med gjentatte doser hos pasienter i alderen 12 til < 18 år med SCD (HbSS eller HbS/β⁰-talassemi) som fikk vokselotor 900 mg eller 1500 mg i 24 uker presenteres her.

Totalt 25 pasienter fikk vokselotor 900 mg og 15 pasienter fikk vokselotor 1500 mg. Median alder i gruppen med vokselotor 1500 mg var 14 år (variasjonsbredde: 12 – 17 år), 33 % var gutter og 73 % var mørkhudete. De fleste pasientene i gruppen med 1500 mg hadde HbSS-genotype (80 %) og alle brukte hydroksykarbamid ved baseline. Trettitre prosent (33 %) hadde ikke hatt noen VOC siste 12 måneder før screening, og 33 % hadde hatt 1 eller 2 VOC siste 12 måneder før screening. Median baseline Hb var 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Åttiåtte prosent (88,0 %) av pasientene i gruppen med

vokselotor 900 mg og 80,0 % av pasientene i gruppen med vokselotor 1500 mg fullførte studien med 24 ukers dosering. Én pasient i gruppen med vokselotor 1500 mg sluttet på grunn av en bivirkning (diaré av grad 1).

Effektvurderinger omfattet kliniske målinger av anemi (Hb) og hemolyse (prosentvis retikulocytall og indirekte bilirubin). I samsvar med resultatene fra fase 3-studien av vokselotor, ble det observert bedringer i Hb så tidlig som i uke 2, som vedvarte til og med uke 24: median endring i Hb fra baseline til uke 20/uke 24 var i gjennomsnitt 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) for gruppen med 1500 mg, reduksjon i prosentvis retikulocytall etter 24 uker var -17,4 % (-35,6; -36,5) og reduksjon i indirekte bilirubin var -42,8 % (-50,5; -15,4) i gruppen med vokselotor 1500 mg. Sikkerhetsprofilen samsvarte med den observert i fase 3-studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Median T_{max} for vokselotor i plasma og fullblod etter oral administrering er 2 timer. Gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon i fullblod og RBC observeres mellom 6 og 18 timer etter oral administrering. Farmakokinetikken er lineær i doseområdet 100 mg til 2800 mg. Steady-state etter gjentatt administrering nås innen 8 dager, og eksponeringen av vokselotor i plasma og fullblod (tabell 3) samsvarer med anslått akkumulering basert på enkeltdosedata hos pasienter med SCD.

Tabell 3: Farmakokinetiske parametre for vokselotor i plasma og fullblod (forsøkspersoner med SCD)

Farmakokinetisk parameter	Vokselotor 1500 mg geometrisk gjennomsnitt (% CV)
Farmakokinetikk i plasma	
AUC _{0-24h} (mikrogram-time/ml)	278 (28,4)
C _{max} (mikrogram/ml)	14 (24,5)
Halveringstid (timer)	38,7 (30,2)
Farmakokinetikk i fullblod	
AUC _{0-24h} (mikrogram-time/ml)	3830 (33,5)
C _{max} (mikrogram/ml)	180 (31)

Effekt av mat

Hos friske forsøkspersoner medførte administrering av en 900 mg enkeltdose Oxbraya sammen med et fettrikt måltid 45 % og 42 % økning i henholdsvis C_{max} og AUC i fullblod sammenlignet med fastende betingelser.

I kliniske studier tok forsøkspersoner med SCD vokselotor uten instruksjoner om matinntak, og hadde tilsvarende vokselotoreksponering i plasma og fullblod som forsøkspersoner med SCD som tok vokselotor etter faste over natten. Forskjellen er mindre enn 20 % for alle parametre og anses ikke som klinisk signifikant. Vokselotor kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Vokselotor absorberes til plasma og distribueres deretter hovedsakelig til RBC som følge av at det fortrinnsvis bindes til Hb. Vokselotors tilsynelatende distribusjonsvolum av det sentrale kompartiment og perifere kompartiment hos pasienter med SCD er henholdsvis 333 l og 72,3 l i plasma. Proteinbindingen er 99,8 % *in vitro*. Forholdet blod-til-plasma er ca. 15:1 hos pasienter med SCD.

Farmakokinetikken til vokselotor er forskjellig hos friske forsøkspersoner og pasienter med SCD på grunn av forskjellen i fordelingen blod-til-plasma (forhold 32:1). Distribusjonsvolumet hos friske forsøkspersoner er ca. 754 l.

Biotransformasjon

In vitro- og *in vivo*-studier indikerer at vokselotor har omfattende metabolisme via fase I (oksidasjon og reduksjon), fase II (glukuronidering) og kombinasjoner av fase I- og II-metabolisme. Oksidasjon av vokselotor medieres primært av CYP3A4, med mindre bidrag fra CYP2C19, CYP2B6 og CYP2C9. Sulfatering av vokselotor medieres primært av SULT1B1 og SULT1C4, og direkte glukuronidering av vokselotor medieres av UGT1A1 og UGT1A9. Hovedmetabolitten i plasma dannes ved O-dealkylering-sulfatering og representerer 16,8 % av vokselotorrelatert substans i plasma. Fem andre metabolitter utgjorde totalt 23 % av vokselotorrelatert substans i plasma, med enkeltbidrag opptil 9 %. Alle andre metabolitter utgjorde mindre enn 5 %.

Eliminasjon

Den viktigste eliminasjonsveien til vokselotor er metabolisme med påfølgende utskillelse av metabolitter i urin og feces. Utskillelsen av uendret vokselotor er minimal (< 1 % av dosen i urin). Geometrisk gjennomsnittlig (% CV) terminal eliminasjonshalveringstid for vokselotor hos pasienter med SCD er 38,7 timer (30,2 %), og konsentrasjonen i plasma og fullblod reduseres parallelt. Tilsynelatende oral clearance av vokselotor ble anslått til 6,1 l/time i plasma hos pasienter med SCD.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det var ingen klinisk signifikant effekt av nyrefunksjon på utskillelsen av vokselotor hos forsøkspersoner uten SCD og pasienter med SCD. Etter en 900 mg enkeltdose av vokselotor var eksponeringen i fullblod hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²) 25 % lavere sammenlignet med friske kontrollpersoner. Ubundet plasmakonsentrasjon var sammenlignbar. Hos pasienter med SCD ble det observert en tendens til høyere vokselotoreksponering ved lavere cystatin C-nivåer. Høyere cystatin C-nivå som ofte observeres ved nedsatt nyrefunksjon var ikke forbundet med høyere vokselotoreksponering.

Vokselotor har ikke blitt evaluert hos pasienter med ESRD som krever dialyse.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

I plasma var C_{max} 1,2 ganger høyere hos forsøkspersoner med mild nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A), 1,5 ganger høyere hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B) og 1,4 ganger høyere hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C), og AUC_{inf} var 1,1 ganger høyere hos forsøkspersoner med mild nedsatt leverfunksjon, 1,2 ganger høyere hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon og 1,9 ganger høyere hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Økningen i eksponering var lik i fullblod og plasma. Ingen dosejustering er nødvendig hos forsøkspersoner med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, men det er anbefalt å redusere døgndosen av vokselotor til 1000 mg hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). C_{max} -verdier i plasma og fullblod hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon etter dosejustering forventes å være tilsvarende som hos pasienter med normal leverfunksjon som behandles med den anbefalte dosen på 1500 mg daglig. AUC i plasma og fullblod forventes å være ~25 % høyere hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon etter dosejustering sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon som behandles med den anbefalte dosen på 1500 mg daglig.

Effekt av kjønn, rase og kroppsvekt

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til vokselotor ble observert basert på kjønn, rase og kroppsvekt (28 til 135 kg).

Effekt av alder

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til vokselotor ble observert basert på alder (12 til 59 år).

Effekt av hematokrit

Blod-til-plasmaforholdet til vokselotor øker ved økende hematokrit. Når hematokrit økte fra 30,5 % hos SCD-pasienter (median ved 1500 mg daglig) til maksimal hematocrit målt ved 1500 mg daglig (35,1 %), økte blod-til-plasmaforholdet fra 14,8 til 16,4 (11 % økning).

Pasienter med HbSC-genotype

Vokselotors AUC og C_{max} i fullblod ved «steady state» var 50 % og 45 % høyere hos pasienter med HbSC-genotype (n = 11) enn hos pasienter med HbSS-genotype (n = 220), og vokselotors AUC og C_{max} i plasma ved «steady state» var 23 % og 15 % høyere hos pasienter med HbSC-genotype enn hos pasienter med HbSS-genotype.

Legemiddelinteraksjoner in vitro

CYP-enzymmer: *In vitro* er vokselotor en hemmer og induser av CYP2B6 og en hemmer av CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Klinisk relevans er for tiden ikke kjent (se pkt. 4.5).

UGT-enzymmer

In vitro-data indikerer at vokselotor ikke er en hemmer av UGT1A1, UGT1A9 og UGT2B7 ved maksimal systemisk konsentrasjon. På grunn av problemer med oppløselighet kunne ingen konsentrasjoner opp til maksimal tarmkonsentrasjon undersøkes for UGT1A1. Ingen hemming ble observert overfor UGT1A1 ved opptil 100 mikromol (høyeste undersøkte konsentrasjon).

Transportørmiderte interaksjoner

Vokselotor er ikke en hemmer av P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K eller BSEP. Vokselotor kan fungere som en hemmer av OATP1B1-, OAT3- og MATE1-transportører (se pkt. 4.5). Vokselotor er ikke et substrat for P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

Toksisitet ved gjentatt dosering

De viktigste funnene forbundet med administrering av gjentatte doser av vokselotor var kompensatorisk erythropoiese, manifestert som økt mengde røde blodceller (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET) korrelert mikroskopisk med hypercellulær rød masse av benmarg og milt og økt miltvekt hos rotter, mus og cynomolgusaper. Hos aper ble det sett tidlige stadier av denne effekten ved dosenivåer sammenlignbare med klinisk eksponering ($\sim 0,6$ ganger eksponering basert på C_{max} -verdier i plasma). Vokselotor forårsaket også GI-intoleranse som kunne tilskrives lokal irritasjon. Andre funn som kunne tilskrives vokselotor omfatter induksjon av CYP-enzymmer i lever hos mus og rotter, endret T-celleavhengig antigenrespons hos gnagere og aper og forlengelse av korrigert QT (QTc)-intervall hos aper. Etter immunisering med «keyhole limpet hemocyanin» (KLH), forårsaket vokselotor signifikant reduserte titere av IgG (rotter, aper) og IgM (aper), forsinket maksimal antistoffrespons (aper) og endringer i relativ lymfocyttdistribusjon (rotter). Disse effektene ble sett ved en eksponering $\sim 0,6$ ganger forventet klinisk eksponering hos aper og $\sim 4,0$ ganger hos rotter basert på C_{max} -verdi i plasma. Behandling med vokselotor ved en eksponering $\sim 2,5$ ganger forventet klinisk eksponering medførte QT- og QTc-intervallforlengelse hos aper.

Reproduksjon og utvikling

Behandling av rotter med vokselotor ved en eksponering ~ 4 ganger forventet klinisk eksponering forårsaket redusert sædcellemotilitet og økt prosentandel av unormale sædceller, samt økt testikkel- og prostatavekt og redusert sædblærevekt. Disse effektene påvirket imidlertid ikke reproduksjonsevnen. Vokselotor var ikke teratogent hos rotter og kaniner ved eksponeringsnivåer som forårsaket maternal toksisitet (eksponering basert på AUC i blod på 2,8 ganger hos rotter og 0,3 ganger hos kaniner). Vokselotor skilles ut i melk hos diegivende rotter. Eksponering i melk var opptil 0,4 ganger plasmaeksponeringen hos mødre, noe som medførte påfølgende plasmaeksponering hos avkom. I pre-

og postnatale studier av utviklingstoksisitet ble bivirkninger hos avkom, manifestert som redusert levedyktighetsindeks hos fostre og vedvarende lavere vekt av avkom, sett ved antatt eksponering ~2,6 ganger forventet eksponering hos mennesker.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Studier for evaluering av miljørisiko har vist at vokselotor ikke bioakkumuleres eller er toksisk for miljøet, men det har potensial til å bli værende i sedimenter (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)
KrySSKARMELOSENATRIUM (E 468)
Natriumlaurylsulfat (E 487)
Silika, kolloidal vannfri (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettfilmdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioksid (E 171)
Polyetylen glykol (E 1521)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høytetthetspolyetylen (HDPE)-boks med barnesikret polypropylenlokk og aluminiuminduksjonsforsegling. Boksen inneholder også en beholder med silikageltørremiddel og polyestervatt.

Pakningsstørrelse på 90 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan bli værende i miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1622/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14/02/2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

eller

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxbryta 500 mg filmdrasjerte tabletter
vokselotor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg vokselotor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1622/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Oxbryta 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxbryta 500 mg filmdrasjerte tablett
vokselotor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg vokselotor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 filmdrasjerte tablett.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.
Tørremidlet skal ikke svelges.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1622/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet på esken.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Oxbryta 500 mg filmdrasjerte tabletter vokselotor

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Oxbryta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Oxbryta
3. Hvordan du bruker Oxbryta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Oxbryta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Oxbryta er og hva det brukes mot

Hva Oxbryta er og hvordan det virker

Oxbryta inneholder virkestoffet vokselotor. Vokselotor virker på et protein i røde blodceller som kalles hemoglobin, og hjelper det å ta opp oksygen som røde blodceller kan levere til hele kroppen.

Pasienter med en tilstand kalt sigdcellesykdom har en endret form av hemoglobin kalt sigdhemoglobin, som er forskjellig fra normalt hemoglobin. Når sigdhemoglobinet avgir oksygen til vev, klebes det sammen og danner lange staver som får røde blodceller til å endre fasong slik at de ligner en månesigd, noe som gjør disse cellene stive og sigdformede. De sigdformede røde blodcellene kan ikke levere oksygen like godt som friske røde blodceller og brytes også raskere ned, noe som fører til lavere nivå av røde blodceller (hemolytisk anemi). Ved å bedre måten det endrede hemoglobinet bindes til oksygen på, bedrer Oxbryta funksjonen og forlenger levetiden til røde blodceller.

Hva Oxbryta brukes mot

Oxbryta, alene eller sammen med hydroksykarbamid (også kjent som hydroksyurea), brukes til å behandle **hemolytisk anemi** hos voksne og barn fra 12 års alder med **sigdcellesykdom**.

2. Hva du må vite før du bruker Oxbryta

Bruk ikke Oxbryta

- dersom du er allergisk overfor vokselotor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Oxbryta dersom du har:

- alvorlige nyreproblemer
- alvorlige leverproblemer Det er mulig at legen må justere dosen av Oxbryta.

Slutt å ta Oxbryta og snakk med lege eller få akutt helsehjelp umiddelbart dersom du får symptomer på allergiske reaksjoner. Symptomer er for eksempel utslett, inkludert elveblest, kortpustethet og hevelse i ansiktet.

Alvorlige hudreaksjoner som legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert i forbindelse med Oxbryta-behandling. Slutt å ta Oxbryta og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen av symptomene relatert til denne alvorlige hudreaksjonen som er beskrevet i avsnitt 4.

Snakk med lege om mulige vansker med tolkning av visse blodprøver mens du tar dette legemidlet, dersom du får blodoverføring.

Barn under 12 år

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn under 12 år på grunn av manglende data i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Oxbryta

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke hvordan Oxbryta virker eller øke sjansen for bivirkninger. Snakk særlig med lege dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- rifampicin (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner)
- fenobarbital, karbamazepin, fenytoin (brukes til behandling av epilepsi og andre sykdommer)
- sirolimus, takrolimus (brukes til å forebygge organavstøtning etter transplantasjon)
- johannesurt (et naturlegemiddel til behandling av depresjon)
- alfentanil (et smertestillende middel som brukes under en operasjon i narkose)

Informér legen om at du tar Oxbryta dersom du skal gjennomgå en medisinsk prosedyre eller kirurgi.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Graviditet**
Legen hjelper deg å bestemme om du skal slutte å ta Oxbryta under graviditet.
- **Amming**
Du skal ikke amme mens du tar Oxbryta da det ikke er kjent om vokselotor går over i morsmelk og kan påvirke spedbarnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Oxbryta har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Oxbryta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på tre tabletter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Oxbryta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen for voksne og barn fra 12 års alder er:

Tre 500 mg tabletter tatt én gang daglig via munnen.

Svelg tablettene hele med et glass vann, med eller uten mat. Ikke del, knus eller tygg tablettene på grunn av vond smak.

Dersom du tar for mye av Oxbryta

Kontakt lege umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Oxbryta

Fortsett med din vanlige doseringsplan neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Oxbryta

Ikke avbryt behandling med dette legemidlet uten at legen har anbefalt det. Det er viktig å ta Oxbryta daglig.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Oxbryta og informer lege eller få akutt helsehjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- **allergiske reaksjoner**
Symptomer er for eksempel utslett, inkludert elveblest, kortpustethet og hevelse i ansiktet.

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfekjertler (DRESS-syndrom eller overfølsomhetsreaksjoner overfor legemidlet).

Andre bivirkninger kan forekomme med følgende hyppighet:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- diaré
- magesmerte (abdominal smerte)
- kvalme
- utslett

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Oxbryta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Oxbryta

- Virkestoff er vokselotor. Én tablett inneholder 500 mg vokselotor.
- Andre innholdsstoffer er:
 - cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)
 - krySSKarmellosenatrium (E 468)
 - natriumlaurylsulfat (E 487)
 - silika, kolloidal vannfri (E 551)
 - magnesiumstearat (E 470b)
 - polyvinylalkohol (E 1203)
 - titandioksid (E 171)
 - polyetylenglykol (E 1521)
 - talkum (E 553b)
 - jernoksid, gult (E 172)

Hvordan Oxbryta ser ut og innholdet i pakningen

Lysegule til gule, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, preget med “GBT 500” på den ene siden. Tablettmål: ca. 18 mm × 10 mm.

Oxbryta er pakket i en plastboks med barnesikret lokk. Hver boks inneholder 90 filmdrasjerte tabletter. Boksen inneholder også en beholder med vann og silikageltørremiddel for å holde legemidlet tørt. Boksen leveres i en eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

eller

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for vokselotor har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på PRACs gjennomgang av data om sikkerhet og effekt, anser PRAC at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder vokselotor fortsatt er uendret, men anbefaler at vilkårene for markedsføringstillatelse(n)e bør endres som følger:

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)e

I lys av tilgjengelige data om *legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*, spesielt 3 spontane rapporter med et nært tidsmessig forhold, seponering/dosereduksjon med symptombedring ("positive de-challenge") og gjenopptak av behandling/dose med symptombedring ("positive re-challenge"), vurderer PRAC at årsakssammenhengen mellom vokselotor og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder vokselotor, skal endres i samsvar med dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)e

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for vokselotor mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder vokselotor er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelse(n)e.