

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxbryta 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg voxelotor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusbult till gul, oval, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 18 mm × 10 mm, märkt med "GBT 500" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oxbryta är avsett för behandling av hemolytisk anemi orsakad av sicklecellsjukdom (SCD) hos vuxna och pediatrika patienter från 12 års ålder, som monoterapi eller i kombination med hydroxikarbamid.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av SCD.

Dosering

Rekommenderad dos Oxbryta är 1 500 mg (tre filmdragerade 500 mg-tabletter) peroralt en gång dagligen.

Om en dos missas ska behandlingen fortsätta dagen efter den missade dosen.

Pediatrik population

Rekommenderad dos Oxbryta för patienter i åldern 12 till <18 år är densamma som för vuxna.

Säkerhet och effekt för Oxbryta för pediatrika patienter under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Oxbryta har inte utvärderats hos patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som kräver dialys (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Rekommenderad dos voxelotor till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh C) är 1 000 mg (två filmdragerade 500 mg-tabletter) en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Oxbryta filmdragerade tabletter ska sväljas hela med vatten. Oxbryta kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska inte delas, krossas eller tuggas på grund av den obehagliga smaken.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har observerats hos < 1 % av patienterna som behandlats med voxelotor i kliniska studier. Kliniska manifestationer kan inkludera generaliserat hudutslag, urtikaria, lätt andfäddhet, lätt ansiktssvullnad samt eosinofili (se avsnitt 4.8).

Om överkänslighetsreaktioner utvecklas, måste voxelotor sättas ut och lämplig läkemedelsbehandling ges. Voxelotor får inte återinsättas hos patienter som vid tidigare användning fått dessa symtom.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), det vill säga överkänslighet med multiorganpåverkan, vilket kan vara livshotande eller dödligt, har rapporterats i samband med Oxbryta (se avsnitt 4.8).

Vid förskrivningen ska patienten informeras om tecken och symtom samt övervakas noga beträffande hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppkommer ska Oxbryta sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som DRESS i samband med användningen av Oxbryta får behandling med Oxbryta aldrig påbörjas igen för den patienten.

Interferens med laborietester

Administrering av Oxbryta kan interferera med mätning av hemoglobinsubtyperna HbA, HbS och HbF, vid högupplösande vätskekromatografi (HPLC). Om exakta värden för Hb-subtyperna önskas, ska kromatografien utföras först när patienten varit utan Oxbrytabehandling i 10 dagar närmast före analysen.

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt signifikanta skillnader i voxelotors farmakokinetik har observerats hos försökspersoner utan sicklecellsjukdom som har lätt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering rekommenderas. Säkerheten med voxelotor har inte utvärderats hos patienter med SCD och terminal njursjukdom som kräver dialys.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade data om säkerheten med voxelotor hos patienter med SCD och olika grader av nedsatt leverfunktion. Baserat på farmakokinetiska data för försökspersoner utan SCD ökar nedsatt

leverfunktion exponeringen för voxelotor (se avsnitt 5.2). Voxelotordosen hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh C) ska justeras (se avsnitt 4.2).

Samtidiga starka CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare och Oxbryta ska undvikas på grund av risken för minskad effekt av voxelotor (se avsnitt 4.5).

SCD-genotyper

De flesta patienterna (90,5 %) i den pivotala fas 3-studien hade SCD-genotyp HbSS (75,2 %) eller HbS/β⁰-talassemi (15,3 %). Säkerhets- och effektdata för andra SCD-genotyper är därför begränsade.

Äldre

I kliniska studier av voxelotor har inga patienter > 65 år deltagit.

Kombinationsbehandling med hydroxikarbamid

När Oxbryta ges i kombination med hydroxikarbamid ska förskrivningsinformationen för hydroxikarbamid konsulteras.

Immunsupprimerande effekter

Voxelotor minskade den humoral immunresponsen på antigener hos både råttor och apa. Klinisk betydelse för redan immunkomprometterade patienter eller patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel kan inte uteslutas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 500 mg (daglig dos), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på voxelotor

Starka CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare kan minska exponeringen för voxelotor och leda till sämre effekt.

Samtidig administrering av voxelotor och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller extrakt av johannesört) ska undvikas.

Övriga interaktioner som studerats

Itrakonazol (en stark CYP3A4-hämmare), omeprazol (syre reducerande medel) och hydroxikarbamid hade ingen effekt på voxelotors farmakokinetik.

Effekt av voxelotor på andra läkemedel

CYP3A4-substrat

Voxelotor ökade den systemiska exponeringen för midazolam (ett känsligt CYP3A4-substrat). Den observerade exponeringsökningen för CYP3A4-substratet midazolam var 1,6-faldig hos friska försökspersoner vid subterapeutisk dos av voxelotor (observerat C_{max} för voxelotor på 7,0-8,0 mikrogram/ml och AUC 126,3-148,9 mikrogram-tim/ml). Effekten förväntas vara större vid full dos voxelotor. Samtidig administrering av voxelotor och känsliga CYP3A4-substrat med snävt

terapeutiskt index (dvs. alfentanil, sirolimus och takrolimus) ska undvikas. Om samtidig användning inte kan undvikas ska dosminskning av det känsliga CYP3A4-substratet övervägas.

CYP2B6-substrat

In vitro-studier har visat att voxelotor fungerar som hämmare och inducerare av CYP2B6 (se avsnitt 5.2). Den kliniska betydelsen är för närvarande okänd, och försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av voxelotor och känsliga substrat till CYP2B6 som bupropion och efavirenz.

CYP2C8-, CYP2C9- och CYP2C19-substrat

Voxelotor hämmar CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 *in vitro* vid maximala systemiska koncentrationer. Ingen förändring av exponeringen för S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller omeprazol (CYP2C19-substrat) observerades hos friska frivilliga försökspersoner vid subterapeutiska doser voxelotor (observerat C_{max} för voxelotor 7,0-8,0 mikrogram/ml och AUC 126,3-148,9 mikrogram·tim/ml). Effekten vid maximal dos voxelotor är för närvarande okänd. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av voxelotor och känsliga substrat till CYP-enzym.

Transportörmedierade läkemedelsinteraktioner

In vitro-studier har visat att voxelotor kan fungera som hämmare av OATP1B1, OAT3 och MATE1-transportörer (se avsnitt 5.2). Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig administrering av voxelotor och känsliga substrat till dessa transportörer, särskilt när det gäller substrat med snävt terapeutiskt index.

Samtidig användning av voxelotor och digoxin (ett P-gp-substrat) förändrade inte digoxin i kliniskt relevant utsträckning. Voxelotor hämmar inte BSEP (bile salt export pump). Det är inte känt om voxelotor påverkar den orala absorptionen av BCRP-substrat (bröstcancerresistensprotein).

Orala preventivmedel och andra steroider

Inga specifika studier av interaktioner med orala preventivmedel har utförts. Baserat på resultat av *in vitro*-studier förväntas dock inte voxelotor ha någon negativ inverkan på preventivmedlens effekt.

Övriga interaktioner som studerats

Voxelotor förändrade inte den systemiska exponeringen för koffein (CYP1A2-substrat) eller metoprolol (CYP2D6-substrat).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av voxelotor i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Oxbryta under graviditet.

Amning

Det är okänt om voxelotor/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från voxelotor utsöndras i mjölken och därefter tas upp i ungarna (angående detaljer se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Voxelotor ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det saknas data om voxelotors effekt på fertilitet hos människa. Hos råttor observerades påverkan på spermernas motilitet och morfologi. Detta påverkade dock inte reproduktionsförmågan (se avsnitt 5.3). Relevansen för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxbryta har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är huvudvärk (31,8 %), diarré (22,7 %) och buksmärta (22,7 %). Allvarliga biverkningar är huvudvärk (1,1 %) och läkemedelsöverkänslighet (1,1 %). Hos 2,3 % av patienterna sattes behandlingen ut permanent på grund av en biverkning.

Dosmodifieringar (dosminskning eller behandlingsavbrott) på grund av en biverkning gjordes hos 13,6 % av patienterna som fick voxelotor i den pivotala studien. Biverkningar som krävde dosmodifiering var hudutslag (4,5 %), diarré (3,4 %), huvudvärk (2,3 %), illamående (2,3 %), buksmärta (1,1 %) och läkemedelsöverkänslighet (1,1 %).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR): läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med behandling med Oxbryta (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I tabell 1 redovisas läkemedelsbiverkningar som inträffat hos patienter behandlade med voxelotor 1 500 mg i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad pivotal fas 3-studie som pågick i 72 veckor (n=88) samt biverkningar som har rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Rapporterade biverkningar av voxelotor redovisas per organsystem och föredragen term. I respektive organsystemklass listas biverkningarna under frekvenskategorier. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data från klinisk studie). I varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem	Biverkningar ^a	Frekvenskategori
Immunsystemet	Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Diarré Buksmärta ^b Illamående	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ^c	Mycket vanliga
	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens

^a. Biverkningarna var av NCI-grad 1 eller 2 med undantag av diarré (n=1), illamående (n=1), hudutslag (n=1), generaliserat utslag (n=3) och överkänslighet (n=1) som var av grad 3.

^b. Buksmärta inkluderar buksmärta, övre buksmärta och nedre buksmärta.

^c. Hudutslag inkluderar hudutslag, urtikaria, generaliserat utslag, makulärt utslag, makulopapulöst utslag, utslag med klåda samt papulöst utslag.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Besvär från magtarmkanalen

I den pivotala fas 3-studien var de vanligaste gastrointestinala biverkningarna diarré, buksmärtor och illamående, där diarré och illamående var dosberoende. Majoriteten av de rapporterade gastrointestinala biverkningarna var av grad 1 eller 2 och kunde hanteras utan behandlingsuppehåll, minskad dos eller utsättning, och gick tillbaka vid fortsatt användning. Gastrointestinala biverkningar ledde till dosminskning hos 4,5 % av patienterna. Diarré var den vanligaste biverkningen och rapporterades hos 22,7 % av patienterna som fick voxelotor 1 500 mg och 11,0 % av patienterna som fick placebo. Ett fall (1,1 %) av diarré grad 3 rapporterades. Allvarligt illamående, som resulterade i sjukhusvård, inträffade hos 1 (1,1 %) patient i gruppen som fick 1 500 mg voxelotor.

Läkemedelsöverkänslighet

I den pivotala fas 3-studien fick 1 patient (1,1 %) en överkänslighetsreaktion mot läkemedlet dag 40 i studien. Symtom som observerades var generaliserat mässlingliknande utslag, urtikaria, lättare andfåddhet, lätt ansiktssvullnad, pyrexia, huvudvärk och diarré. Förhöjda eosinofiler konstaterades. Symtomen avtog vid uppehåll i voxelotorbehandlingen och återkom när voxelotor åter sattes in. Biverkningen behandlades med antihistamin och orala kortikosteroider.

Hudutslag

I den pivotala fas 3-studien rapporterades hudutslag hos 14,8 % av patienterna som fick voxelotor 1 500 mg och hos 11,0 % av patienterna som fick placebo. De flesta utslagen hade likartat utseende (typiska makulopapulösa läkemedelsutslag) och distribution, gav inga extradermala symtom och kunde hanteras kliniskt, med eller utan behandling i form av orala antihistaminer eller topikala kortikosteroider. Analys av exponering–respons visade inte på något statistiskt signifikant samband mellan dos–respons eller exponering–respons.

Pediatrik population

Den observerade säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år som behandlades med voxelotor i kliniska studier var densamma som hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

En överdosering har rapporterats i den pivotala fas 3-studien då en patient tog totalt 3 000 mg voxelotor samtidigt. Inga biverkningar uppstod på grund av denna händelse.

Vid en överdos ska patienten behandlas symtomatisk och stödjande åtgärder sättas in efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, ATC-kod: B06AX03

Verkningsmekanism

Voxelotor är en hämmare av polymeriseringen av hemoglobin S (HbS) som binder till HbS i stökiometriskt förhållande 1:1 och uppvisar preferens för röda blodkroppar. Genom att öka

hemoglobinetts affinitet till syre ger voxelotor en dosberoende hämning av HbS-polymeriseringen. Voxelotor hämmar utveckling av sickleceller och ökar de röda blodkropparnas deformeringsförmåga.

Farmakodynamisk effekt

Voxelotorbehandlingen farmakodynamiska effekt visade på en dosberoende ökning av hemoglobinetts affinitet till syre, fastställt genom den förändring av p20 och p50 (det partiella syrgastryck vid vilket hemoglobinetts syremättnad är 20 % eller 50 %) som var linjärt korrelerad med den voxelotorexponering som ledde till hämning av HbS-polymeriseringen. Den antipolymerisande effekten gör att värdena för hemolys (okonjugerat bilirubin) minskar, med en samtidig minskning av procentuellt retikulocytantal och en ökning av Hb som överensstämmer med en förbättring av hemolytisk anemi.

Hjärtats elektrofysiologi

Voxelotor förlänger inte QT-intervallet i kliniskt relevant utsträckning vid plasmakoncentrationer som ligger ungefär 2 gånger över terapeutiska koncentrationer.

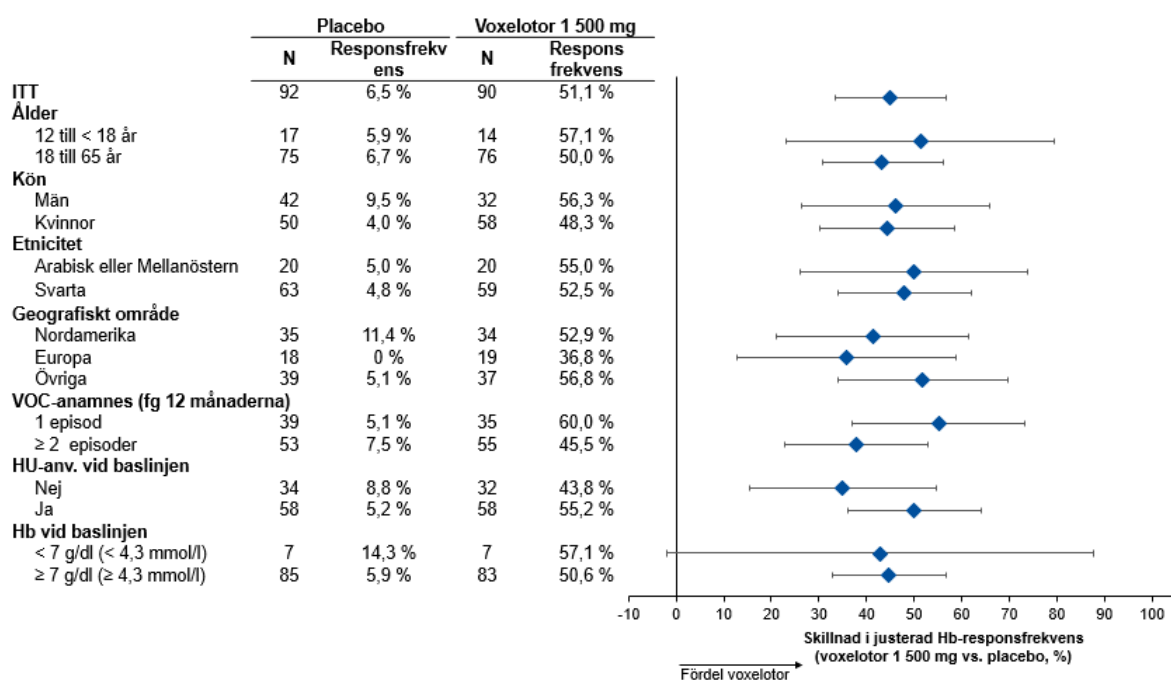
Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för voxelotor hos patienter med SCD utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (EudraCT2016-003370-40). I denna studie randomiserades 274 patienter till daglig peroral administrering av voxelotor 1 500 mg (N=90), voxelotor 900 mg (N=92), eller placebo (N=92). Patienter inkluderades i studien om de vid baslinjen hade ett Hb på $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmol/l) till $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmol/l) och 1 till 10 vasoocklusiva kriser (VOC) inom 12 månader före rekryteringen. I övrigt lämpliga patienter som stått på stabila doser hydroxikarbamid i minst 90 dagar kunde fortsätta få hydroxikarbamid under hela studien. Randomiseringen stratifierades efter patienter som redan stod på hydroxikarbamid (ja, nej), geografiskt område (Nordamerika, Europa, övriga) och ålder (12 till < 18 år, 18 till 65 år). Huvudkriterier för exklusion var patienter som 1) regelbundet fick transfusion av röda blodkroppar, 2) hade fått transfusion av röda blodkroppar under de senaste 60 dagarna, 3) hade fått erytropoetin inom 28 dagar före rekrytering, 4) hade konstaterad aktiv hepatit A, B eller C eller var hiv-positiva (humant immunbristvirus), 5) hade grav njurinsufficiens, 6) hade okontrollerad leversjukdom, 7) var gravida, eller 8) ammade.

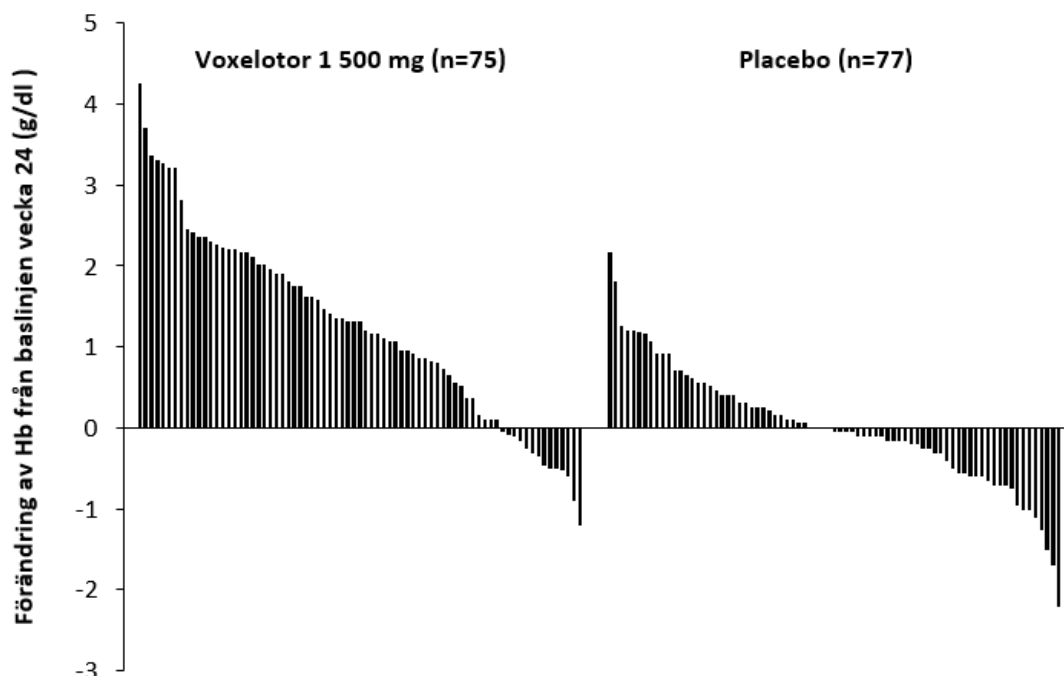
75 % av patienterna hade HbSS-genotyp, 15 % hade HbS/ β^0 -talassemi, 4 % HbS/ β^+ -talassemi, 3 % HbSC och 3 % andra sicklecellvarianter. Majoriteten stod på behandling med hydroxikarbamid (65 %). Medianåldern var 24 år (intervall: 12 till 64 år; 46 patienter (17 %) var 12 till <18 år. Median-Hb vid baslinjen var 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 till 10,8 g/dl [3,66 till 6,70 mmol/l]). 115 patienter (42 %) hade haft 1 VOC-händelse och 159 (58 %) hade haft 2 till 10 händelser under de 12 månaderna närmast före rekryteringen. Av de 274 patienterna avbröt 75 (27,4 %) studien i förtid. Huvudskälen till avbrytande var tillbakadraget samtycke (10,2 %) och biverkningar (8,4 %).

Effekt baserades på följande primära effektmått: HB-responsfrekvens definierat som en Hb-ökning på > 1 g/dl (0,62 mmol/l) från baslinjen till vecka 24 hos patienter som behandlades med voxelotor 1 500 mg jämfört med placebo. Responsfrekvensen för voxelotor 1 500 mg var 51,1 % (46/90) jämfört med 6,5 % (6/92) i placebogruppen ($p < 0,001$). Inga avvikande undergrupper observerades (figur 1). Ökningen av Hb-värdet kunde ses vecka 2 och kvarstod t.o.m. vecka 72. Distributionen av Hb-förändringen från baslinjen för enskilda patienter som genomgick 24 veckors behandling med voxelotor 1 500 mg eller placebo visas i figur 2.

Figur 1: Hemoglobinrespons vecka 24 per undergrupp (voxelotor 1 500 mg vs placebo) (ITT-population [intent-to-treat])



Figur 2: Förändring från baslinjen på individnivå vecka 24 hos patienter som behandlats i 24 veckor^{a,b}



^{a.} Cirka 83 % av alla randomiserade patienter fullföljde 24 veckors behandling.

^{b.} Enligt SI-systemet (internationella måttenhetssystemet) motsvaras ett Hb-intervall på -3 till 5 g/dl på Y-axeln av -1,86 mmol/l till 3,10 mmol/l baserat på omräkningsfaktorn 0,6206.

Ytterligare effektutvärdering var förändring av Hb och procentuell förändring av okonjugerat bilirubin och procentuellt retikulocytantal från baslinjen till vecka 24 och vecka 72 (tabell 2).

Tabell 2: Justerad medelförändring (SE) från baslinjen till vecka 24 och vecka 72 av hemoglobin och kliniska mått på hemolys (ITT-population)

	Vecka 24		Vecka 72	
	Oxbryta 1 500 mg 1 gång/dag (N=90)	Placebo (N=92)	Oxbryta 1 500 mg 1 gång/dag (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-värde	< 0,001		< 0,001	
Okonjugerat bilirubin %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Procentuellt retikulocytantal %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = standardfel

Totalt antal för och annualiserad incidens av vasookklusiv kris under behandlingstiden var som följer: 219 händelser med en justerad incidens på 2,4 händelser/år i gruppen som fick voxelotor 1 500 mg och 293 händelser med en justerad incidens på 2,8 händelser/år i placebogruppen. Ingen statistiskt signifikant skillnad sågs mellan behandlingsgrupperna, men studien var inte heller utformad för att detektera någon skillnad.

I den pivotala studien observerades bensår vid baslinjen: hos 4 patienter i gruppen som fick voxelotor 1 500 mg och 3 i placebogruppen. I voxelotorgruppen förbättrades samtliga 4 patienter med bensår vid baslinjen efter behandling (hos 3 patienter hade såren läkt vecka 72 och hos 1 patient med måttligt svåra bensår vid baslinjen hade dessa förbättrats till lindriga). En patient utvecklade nya bensår under behandlingen. I placebogruppen hade endast 1 av 3 patienter med bensår vid baslinjen fått någon förbättring, och 5 patienter utvecklade nya bensår.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för voxelotor för den pediatrika populationen från födelsen till < 6 månader för behandling av hemolytisk anemi orsakad av SCD. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för voxelotor för den pediatrika populationen från 6 månaders ålder till < 12 år för behandling av hemolytisk anemi orsakad av SCD, liksom ytterligare data från studier av den pediatrika populationen under 18 år. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

Studie GBT440 007

Studie GBT440 007 är en pågående, öppen fas 2-multicenterstudie med engångsdoser och multipla doser, där man studerar säkerhet, tolerabilitet, PK och effekt av voxelotor hos pediatrika patienter med SCD. Här redovisas effekt- och säkerhetsdata från den del av studien där multipla doser gavs till patienter 12 till < 18 år med SCD (HbSS eller HbS/β⁰-talassemi) som fick voxelotor 900 mg eller 1 500 mg i 24 veckor.

Totalt fick 25 patienter voxelotor 900 mg och 15 patienter fick voxelotor 1 500 mg. Medianålder i gruppen som fick 1 500 mg voxelotor var 14 år (intervall: 12-17 år), 33 % var pojkar och 73 % var svarta. De flesta patienterna i 1 500 mg-gruppen hade HbSS-genotyp (80 %) och samtliga använde hydroxikarbamid vid baslinjen. 33 % hade inte haft någon VOC de 12 månaderna närmast före screening och 33 % hade haft 1 eller 2 VOC under de 12 månaderna före screening. Median-Hb vid baslinjen var 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). 88,0 % av patienterna i gruppen som fick 900 mg voxelotor och 80,0 % av patienterna i gruppen som fick 1 500 mg voxelotor fullföljde hela studien med 24 veckors behandling. En patient i gruppen som fick 1 500 mg voxelotor avbröt på grund av en biverkning (diarré grad 1).

Effektbedömningar utgjordes av kliniska mått på anemi (Hb) och hemolys (procent retikulocyter och okonjugerat bilirubin). Liksom i fas 3-studien av voxelotor sågs förbättringar av Hb redan vecka 2 och dessa kvarstod till och med vecka 24; medianförändringen av Hb från baslinjen till vecka 20/vecka 24 var i genomsnitt 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) för 1 500 mg-gruppen, minskningen av procentuellt retikulocytantal vecka 24 var -17,4 % (-35,6; -36,5) och minskningen av okonjugerat bilirubin var -42,8 % (-50,5; -15,4) i gruppen som fick 1 500 mg voxelotor. Säkerhetsprofilen överensstämde med den som observerats i fas 3-studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Median T_{max} i plasma och helblod för voxelotor efter oral administrering är 2 timmar. Genomsnittlig maxkoncentration i helblod och röda blodkroppar ses mellan 6 och 18 timmar efter peroral administrering. PK är linjär över dosintervallet 100 mg till 2 800 mg. Steady state efter upprepad administrering uppnås inom 8 dagar och exponering av voxelotor i plasma och helblod (tabell 3) stämmer överens med den ackumulering som predikteras baserat på data om engångsdoser till patienter med SCD.

Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar för voxelotor i plasma och helblod (patienter med SCD)

PK-parameter	Voxelotor 1 500 mg geometriskt medelvärde (%CV)
Plasma-PK	
AUC _{0-24h} (mikrogram·tim/ml)	278 (28,4)
C _{max} (mikrogram/ml)	14 (24,5)
Halveringstid (timmar)	38,7 (30,2)
Helblods-PK	
AUC _{0-24h} (mikrogram·tim/ml)	3 830 (33,5)
C _{max} (mikrogram/ml)	180 (31)

Effekt av föda

Hos friska försökspersoner resulterade administrering av en engångsdos 900 mg Oxibryta tillsammans med måltid med högt fettinnehåll i 45 % respektive 42 % ökning av C_{max} och AUC i helblod, jämfört med vid fasta.

I kliniska studier tog deltagare med SCD voxelotor utan instruktioner vad gällde födointag. Exponeringen för voxelotor i plasma respektive helblod var likartad den hos deltagare med SCD som tog voxelotor efter nattfasta. Skillnaden är mindre än 20 % för var och en av parametrarna och anses inte vara kliniskt betydelsefull. Voxelotor kan därför tas med eller utan föda.

Distribution

Voxelotor absorberas i plasma och distribueras sedan främst till röda blodkroppar på grund av den preferentiella bindningen till hemoglobin. Voxelotors skenbara distributionsvolym i centralt och perifert kompartment hos patienter med SCD är 333 l respektive 72,3 l i plasma. Proteinbindningsgraden är 99,8 % *in vitro*. Blod/plasma-kvoten är cirka 15,1 hos patienter med SCD.

Farmakokinetiken för voxelotor hos friska försökspersoner skiljer sig från den hos patienter med SCD på grund av olikheter i blod/plasma-fördelningen (förhållande 32:1). Distributionsvolymen hos friska försökspersoner är cirka 754 l.

Metabolism

In vitro- och *in vivo*-studier visar att voxelotor genomgår omfattande fas 1-metabolism (oxidation och reduktion) och fas 2-metabolism (glukuronidering), samt kombinationer av fas 1- och fas 2-metabolism. Oxidation av voxelotor medieras främst av CYP3A4, med mindre bidrag från CYP2C19, CYP2B6 och CYP2C9. Sulfatkonjugering av voxelotor medieras främst av SULT1B1 och SULT1C4 och direkt glukuronidering av voxelotor medieras av UGT1A1 och UGT1A9. Den viktigaste metaboliten i plasma är resultat av O-dealkylering-sulfatkonjugering och står för 16,8 % av det voxelotorrelaterade innehållet i plasma. Fem ytterligare metaboliter stod för 23 % av det voxelotorrelaterade innehållet i plasma, med olika stora andelar upp till 9 %. Alla övriga metaboliter stod för mindre än 5 %.

Eliminering

Den viktigaste elimineringsvägen för voxelotor är genom metabolism och efterföljande utsöndring av metaboliter i urin och feces. Utsöndringen av oförändrat voxelotor är minimal (<1 % av dosen i urin). Geometriskt medelvärde (%CV) för terminal halveringstid för voxelotor hos patienter med SCD är 38,7 timmar (30,2 %) för plasmakoncentrationer, med parallell minskning i helblod. Skenbar oral clearance för voxelotor beräknades till 6,1 l/h i plasma hos patienter med SCD.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen hade ingen kliniskt signifikant inverkan på utsöndringen av voxelotor hos försökspersoner utan SCD eller patienter med SCD. Efter en engångsdos om 900 mg voxelotor var exponeringen i helblod hos försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) 25 % lägre än hos friska kontrollpersoner. Koncentrationerna av obunden substans i plasma var jämförbara. Hos patienter med SCD observerades en tendens till högre voxelotorexponering vid lägre cystatin C-värden. Högre nivåer av cystatin C, som ofta ses vid nedsatt njurfunktion, var inte associerade med högre exponering för voxelotor.

Voxelotor har inte utvärderats hos patienter med ESRD som kräver dialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

I plasma var C_{\max} 1,2 gånger högre hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh A), 1,5 gånger högre hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh B) och 1,4 gånger högre hos försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh C), medan AUC_{inf} var 1,1 gånger högre hos personer med lätt nedsatt leverfunktion, 1,2 gånger högre hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion och 1,9 gånger högre hos försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion. I helblod sågs samma ökning av exponeringen som i plasma. Dosjustering är inte motiverad hos personer med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning, men det rekommenderas att den dagliga dosen voxelotor minskas till 1 000 mg för personer med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). C_{\max} i plasma och helblod efter dosjustering hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion förväntas vara ungefär samma som hos patienter med normal leverfunktion som behandlas med den rekommenderade dosen 1 500 mg dagligen. AUC för plasma och helblod efter dosjustering hos

patienter med gravt nedsatt leverfunktion förväntas vara ca 25 % högre än hos patienter med normal leverfunktion som behandlas med den rekommenderade dosen 1 500 mg dagligen.

Effekt av kön, etniskt ursprung och kroppsvikt

Inga kliniskt signifikanta skillnader i voxelotors farmakokinetik observerades baserat på kön, ras och kroppsvikt (28 till 135 kg).

Effekt av ålder

Inga kliniskt signifikanta skillnader i voxelotors farmakokinetik observerades baserat på ålder (12 till 59 år).

Effekt av hematokrit

Blod-plasma-fördelningen av voxelotor ökar med stigande hematokritvärde. När hematokrit ökade från 30,5 % hos SCD-patienter (median 1 500 mg dagligen) till maximalt hematokrit uppmätt vid 1 500 mg dagligen (35,1 %), ökade blod-plasma-fördelningen från 14,8 till 16,4 (11 % ökning).

Patienter med HbSC-genotyp

AUC och C_{\max} för voxelotor i helblod vid steady state var 50 % respektive 45 % högre hos patienter med HbSC-genotypen (n=11) jämfört med HbSS-genotypen (n=220), och AUC och C_{\max} i plasma vid steady state var 23 % respektive 15 % högre hos patienter med HbSC-genotypen än hos patienter med HbSS-genotypen.

Läkemedelsinteraktioner in vitro

CYP-enzym: *In vitro* är voxelotor både hämmare och inducerare av CYP2B6. *In vitro* hämmar voxelotor CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4. Den kliniska betydelsen av detta är för närvarande okänd (se avsnitt 4.5).

UGT-enzym: *In vitro*-data visar att voxelotor inte hämmar UGT1A1, UGT1A9 eller UGT2B7 vid maximala systemiska koncentrationer. På grund av problem med lösligheten kunde inte några koncentrationer upp till maximal intestinal koncentration analyseras avseende UGT1A1. Ingen hämning av UGT1A1 observerades upp till 100 mikromol (den högsta koncentration som analyserades).

Transportör-medierade interaktioner: Voxelotor hämmar inte P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K eller BSEP. Voxelotor fungerar som hämmare av OATP1B1-, OAT3- och MATE1-transportörer (se avsnitt 4.5). Voxelotor är inte substrat för P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar har inte observerats i kliniska studier men har setts hos djur vid exponeringar motsvarande klinisk exponering och kan därför vara relevanta vid klinisk användning:

Toxicitet vid upprepad dosering

De viktigaste fynden vid upprepad dosering av voxelotor var kompensatorisk erytropoes, som manifesterades som ökad mängd röda blodkroppar (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET) som mikroskopiskt korrelerade med hypercellulär benmärg och röd mjältpulpa samt tyngre mjälte hos råttor, mus och cynomolgusapa. Hos apor sågs de tidiga stadierna av denna påverkan vid dosnivåer som är jämförbara med klinisk exponering (exponeringsmultipel ca 0,6 baserat på C_{\max} -värden i plasma). Voxelotor orsakade även gastrointestinal intolerans som tillskrevs lokal irritation. Andra fynd som tillskrevs voxelotor var induktion av CYP-enzym i levern hos möss och råttor, förändrad T-cellsberoende antigenrespons hos gnagare och apor, samt förlängt korrigerat QT-intervall (QTc) hos apor. Efter immunisering med hemocyanin från nyckelhålssnäcka (keyhole limpet hemocyanin, KLH), gav voxelotor en signifikant minskning av IgG- (råttor, apa) och IgM-titrar (apa), ett fördröjt toppvärde för antikroppsrespons (apa) och förändring av relativ lymfocyt-distribution (råttor). Dessa effekter sågs vid en exponeringsmultipel på ca 0,6 gånger förväntad klinisk exponering hos apa och ca 4,0 gånger hos

råttor baserat på C_{max} i plasma. Behandling med voxelotor vid en exponeringsmultipel på ca 2,5 gånger den förväntade kliniska exponeringen ledde till förlängt QT- och QTc-intervall hos apa.

Reproduktion och utveckling

Behandling av råttor med voxelotor vid en exponeringsmultipel på ca 4 gånger förväntad klinisk exponering orsakade reducerad spermiemotilitet och en procentuell ökning av onormala spermier, samt ökad testikel- och prostatavikt och minskad vikt hos sädesblåsorna. Detta påverkade dock inte reproduktionsförmågan. Voxelotor var inte teratogent hos råttor eller kanin vid exponeringsnivåer som orsakade toxicitet hos moderdjuret (exponeringsmultipel 2,8 baserat på AUC i blodet hos råttor och 0,3 hos kanin). Voxelotor utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. Exponering i mjölk var upp till 0,4 gånger plasmaexponeringen hos moderdjuret och ledde till plasmaexponering hos avkomman. I studien av pre- och postnatal utvecklingstoxicitet sågs biverkningar på avkomman, manifesterat som ungar med lägre viabilitetsindex och konsekvent lägre vikt, vid den predikterade exponeringsmultipeln på ca 2,6 gånger förväntad exponering hos människa.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att voxelotor inte är bioackumulerande eller toxiskt för miljön, dock har det potential att vara långlivat i sediment (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Polyetenglykol (E1521)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande polypropylenlock och induktionsförsegling av aluminium. Burken innehåller också en behållare med kiselgel som torkmedel samt en polyesterpiral.

Förpackning om 90 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan vara långlivat i miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1622/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14/02/2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Eller

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

Namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppande av den aktuella tillverkningsattsens måste anges på läkemedlets tryckta bipacksedel.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Oxbryta 500 mg filmdragerade tabletter
voxelotor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg voxelotor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1622/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Oxbryta 500 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKELMEDLETS NAMN

Oxbryta 500 mg filmdragerade tabletter
voxelotor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg voxelotor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

90 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
Torkmedlet får inte sväljas.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1622/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen på kartongen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Oxbryta 500 mg filmdragerade tabletter voxelotor

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Oxbryta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Oxbryta
3. Hur du tar Oxbryta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Oxbryta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Oxbryta är och vad det används för

Vad Oxbryta är och hur det verkar

Oxbryta innehåller den aktiva substansen voxelotor. Voxelotor verkar på ett protein i de röda blodkropparna som kallas hemoglobin. Voxelotor hjälper hemoglobin att ta upp syre som de röda blodkropparna transporterar ut i hela kroppen.

Patienter med sicklecellsjukdom har en förändrad form på hemoglobinet, så kallat sicklehemoglobin, som skiljer sig från normalt hemoglobin. När sicklehemoglobinet lämnar av syret i vävnaderna klibbar det ihop och bildar långa stavar. Det gör att formen på de röda blodkropparna förändras så att de ser ut som en månskära och blir stelare. Sicklecellblodkroppar kan inte avge syre lika bra som friska röda blodkroppar och de bryts dessutom ner snabbare, vilket leder till färre röda blodkroppar (hemolytisk anemi). Genom att förbättra hur det förändrade hemoglobinet binder syre förbättrar Oxbryta de röda blodkropparnas funktion och förlänger deras livslängd.

Vad Oxbryta används för

Oxbryta, antingen enbart eller i kombination med hydroxikarbamid (även kallat hydroxiurea), används för att behandla **hemolytisk anemi** hos vuxna och barn från 12 års ålder som har **sicklecellsjukdom**.

2. Vad du behöver veta innan du tar Oxbryta

Ta inte Oxbryta

- om du är allergisk mot voxelotor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Oxbryta om du har

- allvarliga njurproblem
- allvarliga leverproblem. Läkaren kan behöva justera Oxbryta-dosen.

Om du får symtom på allergiska reaktioner ska du omedelbart sluta ta Oxbryta och tala med läkare eller söka akutvård. Symtomen kan vara hudutslag (inklusive nässelutslag), andfåddhet och svullet ansikte.

Allvarlig hudreaktion som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med behandling med Oxbryta. Sluta använda Oxbryta och sök vård omedelbart om du märker något av symtomen som förknippas med denna allvarliga hudreaktion och som beskrivs i avsnitt 4.

Om du får blodtransfusioner ska du tala med läkaren, eftersom detta läkemedel kan orsaka problem med tolkningen av vissa blodprover.

Barn under 12 år

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn under 12 år, på grund av brist på data för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Oxbryta

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur Oxbryta verkar eller göra att du lättare får biverkningar. Det är särskilt viktigt att du informerar läkaren ifall du tar något av följande läkemedel:

- rifampicin (mot bakterieinfektioner)
- fenobarbital, karbamazepin, fenytoin (för behandling av epilepsi och andra sjukdomar)
- sirolimus, takrolimus (för att förhindra organavstötning efter transplantation)
- johannesört (växtbaserat läkemedel mot depression)
- alfentanil (smärtlindring under operation som kräver bedövning).

Tala om för läkaren att du tar Oxbryta, om du ska genomgå någon medicinsk undersökning eller operation.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

- **Graviditet**
Läkaren hjälper dig att avgöra om du ska sluta ta Oxbryta under graviditeten.
- **Amning**
Du ska inte amma medan du tar Oxbryta. Det är inte känt om voxelotor passerar över i bröstmjölken och kan påverka barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Oxbryta har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Oxbryta innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om tre tabletter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Oxbryta

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos till vuxna och barn från 12 år är:

Tre 500 mg-tabletter som tas en gång dagligen via munnen.

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten, med eller utan mat. Tabletterna ska inte delas, krossas eller tuggas eftersom de smakar illa.

Om du har tagit för stor mängd av Oxbryta

Kontakta läkare omedelbart.

Om du har glömt att ta Oxbryta

Fortsätt enligt ditt vanliga behandlingsschema nästa dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Oxbryta

Sluta inte ta detta läkemedel om inte läkaren råder dig att göra det. Det är viktigt att du tar Oxbryta varje dag.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta omedelbart ta Oxbryta och informera läkaren eller sök akutvård om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- **allergiska reaktioner**
Symtomen kan vara hudutslag (inklusive nässelutslag), andfåddhet och svullet ansikte.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- utbredda hudutslag, hög kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar (DRESS-syndrom eller läkemedelsutlöst överkänslighetssyndrom).

Andra biverkningar kan förekomma med följande frekvens:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- diarré
- buksmärtor
- illamående
- hudutslag

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Oxbryta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är voxelotor. En tablett innehåller 500 mg voxelotor.
- Övriga innehållsämnen är:
 - mikrokristallin cellulosa (E460)
 - kroskarmellosnatrium (E468)
 - natriumlaurilsulfat (E487)
 - kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
 - magnesiumstearat (E470b)
 - polyvinylalkohol (E1203)
 - titandioxid (E171)
 - polyetenglykol (E1521)
 - talk (E553b)
 - gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ljusgul till gul, oval, bikonvex filmdragerad tablett, märkt med "GBT 500" på ena sidan.
Tablettstorlek: cirka 18 mm × 10 mm.

Oxbryta är förpackat i plastburk med barnskyddande lock. Varje burk innehåller 90 filmdragerade tabletter. Burken innehåller också en spiral och behållare med kiselgel som torkmedel för att hålla läkemedlet torrt. Burken levereras i en kartong.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

Tillverkare

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

Eller

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för voxelotor är CHMP:s slutsatser följande:

Baserat på PRAC:s genomgång av säkerhets- och effektdata anser PRAC att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller voxelotor är oförändrat men rekommenderar att villkoren för godkännandena för försäljning uppdateras enligt följande:

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Mot bakgrund av tillgängliga data om *läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, i synnerhet 3 spontana rapporter inklusive ett nära tidsmässigt samband, en positiv avexponering och/eller reexponering, anser PRAC att ett orsakssamband mellan voxelotor och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller voxelotor ska uppdateras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för voxelotor anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller voxelotor är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.