

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxbryta 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Voxelotor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hellgelbe bis gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette von etwa 18 mm × 10 mm, mit der Prägung „GBT 500“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxbryta wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Behandlung der Sichelzellerkrankung besitzen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Oxbryta beträgt 1500 mg (drei Filmtabletten zu je 500 mg) oral einmal täglich.

Wenn eine Dosis versäumt wird, soll die Behandlung am Tag nach der versäumten Dosis fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosis Oxbryta bei Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren ist gleich wie die für Erwachsene.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxbryta bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Oxbryta wurde bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Oxbryta empfohlen. Die empfohlene Dosis Voxelotor bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) beträgt 1000 mg (zwei Filmtabletten zu je 500 mg) oral einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Oxbryta-Filmtabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Oxbryta kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten wegen des unangenehmen Geschmacks nicht zerschnitten, zerdrückt oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei <1 % der in klinischen Studien mit Voxelotor behandelten Patienten sind schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten. Die klinischen Manifestationen können einen generalisierten Ausschlag, Urtikaria, leichte Kurzatmigkeit, leichte Gesichtsschwellung und Eosinophilie umfassen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss Voxelotor abgesetzt und eine angemessene medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Bei Patienten, bei denen diese Symptome unter der vorherigen Behandlung aufgetreten sind, darf die Behandlung mit Voxelotor nicht mehr aufgenommen werden.

Beeinflussung von Laboruntersuchungen

Die Anwendung von Oxbryta kann die Messung von Hämoglobin (Hb)-Subtypen (HbA, HbS und HbF) in der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatografie beeinträchtigen. Wenn eine präzise Quantifizierung von Hb-Spezies erforderlich ist, sollte eine Chromatografie nur dann durchgeführt werden, wenn der Patient in den unmittelbar vorangegangenen 10 Tagen keine Behandlung mit Oxbryta erhalten hat.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten ohne Sichelzellerkrankung mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Pharmakokinetik von Voxelotor beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Die Sicherheit von Voxelotor wurde bei Patienten mit Sichelzellerkrankung und dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz nicht bewertet.

Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Daten über die Sicherheit von Voxelotor bei Patienten mit Sichelzellerkrankung und unterschiedlichen Graden von Leberfunktionsstörung vor. Aus pharmakokinetischen Daten von Patienten ohne Sichelzellerkrankung geht hervor, dass die Exposition gegenüber Voxelotor bei schwerer Leberfunktionsstörung erhöht ist (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) sollte die Voxelotor-Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Oxbryta mit starken CYP3A4-Induktoren sollte wegen des Risikos eines Wirksamkeitsverlusts von Voxelotor vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Genotypen der Sichelzellenanämie

Die meisten Patienten (90,5 %) in der Phase-3-Zulassungsstudie wiesen den HbSS-Genotyp der Sichelzellerkrankung (75,2 %) oder eine HbS/ β^0 -Thalassämie (15,3 %) auf. Daher liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei anderen Genotypen der Sichelzellerkrankung vor.

Ältere Patienten

Die klinischen Studien zu Voxelotor schlossen keine Patienten >65 Jahre ein.

Kombinationstherapie mit Hydroxycarbamid

Bei Anwendung von Oxbryta im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Hydroxycarbamid ist die Fachinformation von Hydroxycarbamid zu konsultieren.

Immunsupprimierende Wirkungen

Voxelotor senkte die humorale Immunreaktion auf Antigene bei Ratten und Affen. Eine klinische Bedeutung für bereits immunkompromittierte Patienten oder für Patienten, die mit immunsupprimierenden Arzneimitteln behandelt werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1500 mg (Tagesdosis), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Voxelotor

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren kann die Exposition gegenüber Voxelotor herabsetzen und zu einem Wirksamkeitsverlust führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Voxelotor mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskrautextrakt) ist zu vermeiden.

Andere untersuchte Wechselwirkungen

Itraconazol (ein starker CYP3A4-Hemmer), Omeprazol (ein säurehemmendes Arzneimittel) und Hydroxycarbamid hatten keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Voxelotor.

Einfluss von Voxelotor auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Voxelotor erhöhte die systemische Exposition von Midazolam (einem sensitiven CYP3A4-Substrat). Die beobachtete Expositionszunahme des CYP3A4-Substrats Midazolam lag bei gesunden Probanden nach einer subtherapeutischen Dosis von Voxelotor beim 1,6-Fachen (beobachtete Voxelotor C_{\max} 7,0 - 8,0 µg/ml und AUC 126,3 - 148,9 µg·h/ml). Bei der vollen Dosis Voxelotor wird ein stärkerer Einfluss erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Voxelotor mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index (z. B. Alfentanil, Sirolimus und Tacrolimus) sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, ist eine Reduktion der Dosis der/des sensitiven CYP3A4-Substrate(s) zu erwägen.

CYP2B6-Substrate

In-vitro-Studien zeigten, dass Voxelotor als Hemmer und Induktor von CYP2B6 wirkt (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz ist derzeit nicht bekannt, und bei der gleichzeitigen Anwendung von Voxelotor mit sensitiven Substraten von CYP2B6 wie Bupropion und Efavirenz wird zur Vorsicht geraten.

CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Substrate

Voxelotor ist *in vitro* bei maximalen systemischen Konzentrationen ein Hemmer von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Bei gesunden freiwilligen Probanden wurde keine Veränderung der Exposition von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) und Omeprazol (CYP2C19-Substrat) nach einer subtherapeutischen Voxelotor-Dosis festgestellt (beobachtete Voxelotor C_{\max} 7,0 - 8,0 µg/ml und AUC 126,3 - 148,9 µg·h/ml). Die Wirkung bei der vollen Dosis Voxelotor ist gegenwärtig noch nicht bekannt. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Voxelotor mit sensitiven Substraten von CYP-Enzymen wird zur Vorsicht geraten.

Transporter-vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigten, dass Voxelotor als Hemmer der Transporter OATP1B1, OAT3 und MATE1 wirken kann (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird bei der gleichzeitigen Anwendung von Voxelotor mit sensitiven Substraten dieser Transporter zur Vorsicht geraten, insbesondere bei Substraten mit einem geringen therapeutischen Index.

Die gleichzeitige Anwendung von Voxelotor mit Digoxin (einem P-gp-Substrat) hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf Digoxin. Voxelotor ist kein Hemmer der Gallensalzexportpumpe (BSEP). Es ist nicht bekannt, ob Voxelotor die orale Aufnahme von Substraten des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) beeinflusst.

Orale Kontrazeptiva und andere steroidale Wirkstoffe

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva durchgeführt. Auf der Grundlage der Ergebnisse von *In-vitro*-Studien wird jedoch kein negativer Einfluss von Voxelotor auf die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln erwartet.

Andere untersuchte Wechselwirkungen

Voxelotor hat die systemische Exposition von Koffein (CYP1A2-Substrat) und Metoprolol (CYP2D6-Substrat) nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Voxelotor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Oxbritya während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Voxelotor / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Voxelotor in die Milch übergeht und anschließend von den Jungtieren aufgenommen wird (nähere Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Voxelotor soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Zur Wirkung von Voxelotor auf die Fertilität liegen keine Daten bei Menschen vor. Bei Ratten wurden Auswirkungen auf die Spermienmotilität und -morphologie beobachtet. Diese Auswirkungen hatten jedoch keinen Einfluss auf die Fortpflanzungsleistung (siehe Abschnitt 5.3). Die Bedeutung für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Oxbryta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerz (31,8 %), Diarrhoe (22,7 %) und Abdominalschmerz (22,7 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Kopfschmerz (1,1 %) und Arzneimittelüberempfindlichkeit (1,1 %). Bei 2,3 % der Patienten kam es aufgrund einer Nebenwirkung zum dauerhaften Absetzen.

Zu Dosisanpassungen (Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung) aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 13,6 % der Patienten, die Voxelotor in der Zulassungsstudie erhielten. Die Nebenwirkungen, die eine Dosisanpassung erforderten, waren Ausschlag (4,5 %), Diarrhoe (3,4 %), Kopfschmerz (2,3 %), Übelkeit (2,3 %), Abdominalschmerz (1,1 %) und Arzneimittelüberempfindlichkeit (1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 listet die Nebenwirkungen auf, die bei Patienten unter der Behandlung mit Voxelotor 1500 mg im Rahmen einer 72-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Zulassungsstudie der Phase 3 (n=88) auftraten.

Die unter Voxelotor gemeldeten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen^a	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Immunsystems	Arzneimittelüberempfindlichkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkungen^a	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Abdominalschmerz ^b Übelkeit	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ^c	Sehr häufig

^a. Die Nebenwirkungen waren NCI Grad 1 oder 2 mit Ausnahme folgender Nebenwirkungen von Grad 3: Diarrhoe (n=1), Übelkeit (n=1), Ausschlag (n=1), generalisierter Ausschlag (n=3) und Überempfindlichkeit (n=1).

^b. Abdominalschmerz umfasste Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen und Unterbauchschmerzen.

^c. Ausschlag umfasste Ausschlag, Urtikaria, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag und papulöser Ausschlag.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Phase-3-Zulassungsstudie waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts Diarrhoe, Abdominalschmerz und Übelkeit mit Diarrhoe sowie Übelkeit mit einer dosisabhängigen Wirkung. Die Mehrheit der gemeldeten gastrointestinalen Ereignisse waren Grad 1 oder 2 und ohne die Notwendigkeit einer Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder eines Behandlungsabbruchs beherrschbar und bildeten sich im weiteren Verlauf der Behandlung zurück. Bei 4,5 % der Patienten kam es aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen zu Dosisreduktionen. Diarrhoe war die häufigste Nebenwirkung und wurde von 22,7 % der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Voxelotor 1500 mg und von 11,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe gemeldet. Es lag ein Bericht (1,1 %) über eine Diarrhoe von Grad 3 vor. Eine schwerwiegende Nebenwirkung in Form von Übelkeit führte zur Hospitalisierung und trat bei einem Patienten (1,1 %) in der Behandlungsgruppe mit Voxelotor 1500 mg auf.

Arzneimittelüberempfindlichkeit

In der Phase-3-Zulassungsstudie zeigte ein Patient (1,1 %) an Studientag 40 eine Arzneimittelüberempfindlichkeit. Die beobachteten Symptome umfassten generalisierten morbilliformen Ausschlag, Urtikaria, leichte Kurzatmigkeit, leichte Gesichtsschwellung, Fieber, Kopfschmerz und Diarrhoe. Erhöhte Eosinophilenwerte wurden festgestellt. Nach dem Absetzen von Voxelotor klangen die Symptome ab, traten aber nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Voxelotor erneut auf. Das Ereignis verschwand mit Antihistaminika und oralen Kortikosteroiden.

Ausschlag

In der Phase-3-Zulassungsstudie wurde Ausschlag von 14,8 % der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Voxelotor 1500 mg und von 11,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe gemeldet. Die meisten Ausschläge hatten ein ähnliches Aussehen (und entsprachen den typischen makulo-papulösen Arzneimittelausschlägen) und eine ähnliche Verteilung, waren nicht mit extradermalen Symptomen assoziiert und waren klinisch mit oder ohne Behandlung, einschließlich oraler Antihistaminika oder topischer Kortikosteroide, beherrschbar. Die Expositions-Wirkungs-Analyse ergab keine statistisch signifikante Dosis- oder Expositions-Wirkungs-Beziehung.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil, das bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren beobachtet wurde, die in den klinischen Studien mit Voxelotor behandelt wurden, ähnelte dem von Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In der Phase-3-Zulassungsstudie gab es einen Bericht über eine Überdosierung, bei der ein Patient insgesamt 3000 mg Voxelotor auf einmal einnahm. Es gab keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesem Ereignis.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und es sollten bei Bedarf unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hämatologika, ATC-Code: B06AX03

Wirkmechanismus

Voxelotor ist ein Hämoglobin S (HbS)-Polymerisationshemmer, der mit einer 1:1-Stöchiometrie an HbS bindet und eine erhöhte Verteilung in die Erythrozyten zeigt. Durch die Erhöhung der Affinität von Hb zu Sauerstoff zeigt Voxelotor eine dosisabhängige Hemmung der HbS-Polymerisation. Voxelotor hemmt die Sichelbildung der Erythrozyten und verbessert die Deformierbarkeit der Erythrozyten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamische Wirkung von Voxelotor zeigte einen dosisabhängigen Anstieg der Hb-Sauerstoffaffinität, bestimmt durch die Veränderung von p20 und p50 (Sauerstoffpartialdruck, bei dem eine Hb-Sauerstoffsättigung von 20 % bzw. 50 % erreicht wird), der linear mit der Voxelotor-Exposition korrelierte und zur Hemmung der HbS-Polymerisation führte. Die Auswirkung der Antipolymerisationswirkung besteht in einer Reduktion von Markern der Hämolyse (indirektes Bilirubin) bei gleichzeitiger Abnahme der prozentualen Retikulozytenzahl und einem Anstieg des Hb-Wertes, was einer Verbesserung der hämolytischen Anämie entspricht.

Kardiale Elektrophysiologie

Bei Plasmakonzentrationen, die etwa 2-fach über den therapeutischen Konzentrationen liegen, führt Voxelotor zu keiner klinisch relevanten Verlängerung des QT-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Voxelotor bei Patienten mit Sichelzellerkrankung wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie (EudraCT2016-003370-40) untersucht. In dieser Studie wurden 274 Patienten randomisiert einer täglichen oralen Einnahme von Voxelotor 1500 mg (N=90), Voxelotor 900 mg (N=92) oder Placebo (N=92) zugeteilt. Die Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn der Ausgangs-Hb-Wert $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmol/l) bis $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmol/l) betrug und sie innerhalb von 12 Monaten vor der Aufnahme in die Studie 1 bis 10 vasookklusive Krisen (VOC) hatten. Geeignete Patienten mit seit mindestens 90 Tagen stabilen Dosen Hydroxycarbamid durften die Hydroxycarbamid-Therapie während der gesamten Studie fortsetzen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Patienten, die bereits Hydroxycarbamid erhielten (ja, nein), nach geografischer Region (Nordamerika, Europa, Sonstige) und nach Alter (12 bis <18 Jahre, 18 bis 65 Jahre). Zu den Hauptausschlusskriterien gehörten Patienten, die (1) regelmäßig Erythrozytentransfusionen erhielten, (2) innerhalb von 60 Tagen Erythrozytentransfusionen erhielten, (3) innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie Erythropoietin erhalten hatten, (4) an einer bekannten aktiven Hepatitis A, B oder C litten oder

bekanntermaßen HIV-positiv waren, (5) an einer schweren Niereninsuffizienz litten, (6) an einer unkontrollierten Lebererkrankung litten, (7) schwanger waren oder (8) stillten.

Fünfundsiebzig Prozent der Patienten hatten den HbSS-Genotyp, 15 % hatten eine HbS/β⁰-Thalassämie, 4 % eine HbS/β⁺-Thalassämie, 3 % HbSC und 3 % andere Sichelzellvarianten. Die Mehrheit erhielt eine Therapie mit Hydroxycarbamid (65 %). Das mediane Alter betrug 24 Jahre (Spanne 12 bis 64 Jahre); 46 Patienten (17 %) waren 12 bis <18 Jahre alt. Der mediane Ausgangs-Hb-Wert betrug 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 bis 10,8 g/dl [3,66 bis 6,70 mmol/l]). Von den Patienten hatten 115 (42 %) 1 VOC-Ereignis und 159 (58 %) hatten 2 bis 10 VOC-Ereignisse in den 12 Monaten vor der Aufnahme in die Studie. Von den 274 Patienten brachen 75 (27,4 %) die Studie vorzeitig ab. Hauptgründe für den Abbruch waren der Widerruf der Einwilligungserklärung (10,2 %) und unerwünschte Ereignisse (8,4 %).

Die Wirksamkeit basierte auf dem folgenden primären Endpunkt: Hb-Ansprechrates, definiert als ein Hb-Anstieg von >1 g/dl (0,62 mmol/l) gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 bei Patienten, die mit Voxelotor 1500 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo. Die Ansprechrate für Voxelotor 1500 mg lag bei 51,1 % (46/90) im Vergleich zu 6,5 % (6/92) in der Placebo-Gruppe (p <0,001). Es wurden keine Ausreißer-Subgruppen beobachtet (Abbildung 1). Der beobachtete Hb-Anstieg begann in Woche 2 und blieb bis einschließlich Woche 72 erhalten. Die Verteilung der Hb-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für einzelne Patienten, die eine 24-wöchige Behandlung mit Voxelotor 1500 mg oder Placebo abschlossen, ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 1: Hämoglobinwert in Woche 24 nach Subgruppen (Voxelotor 1500 mg vs. Placebo) (Intent-to-treat [ITT] -Kollektiv)

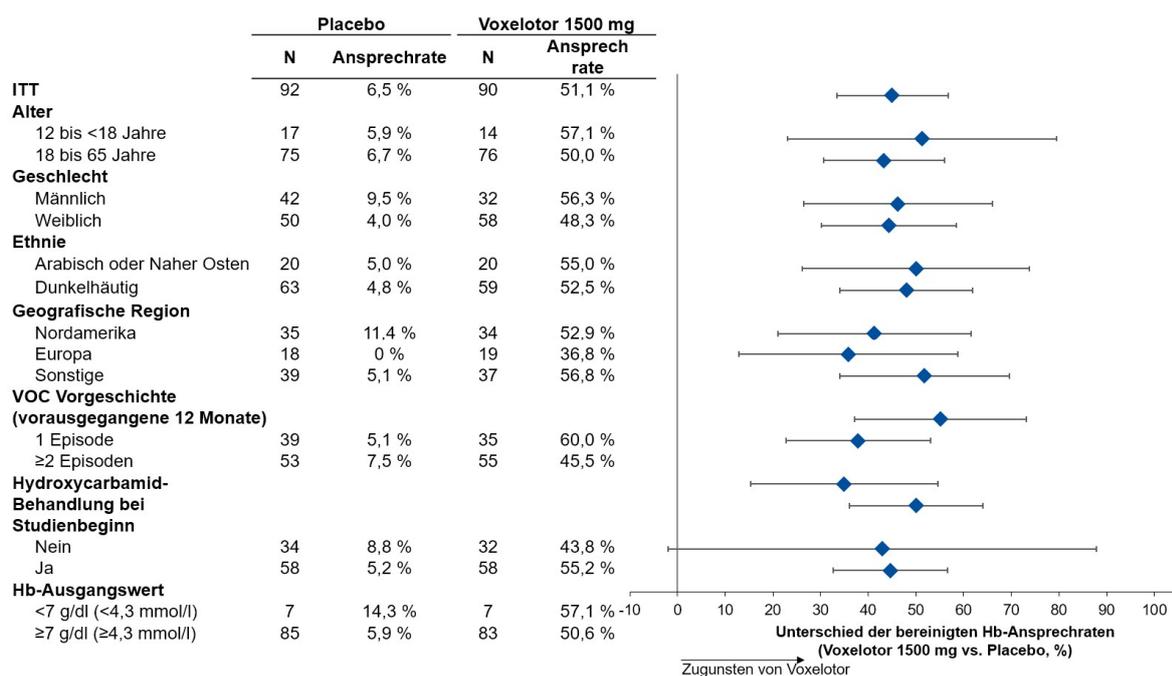
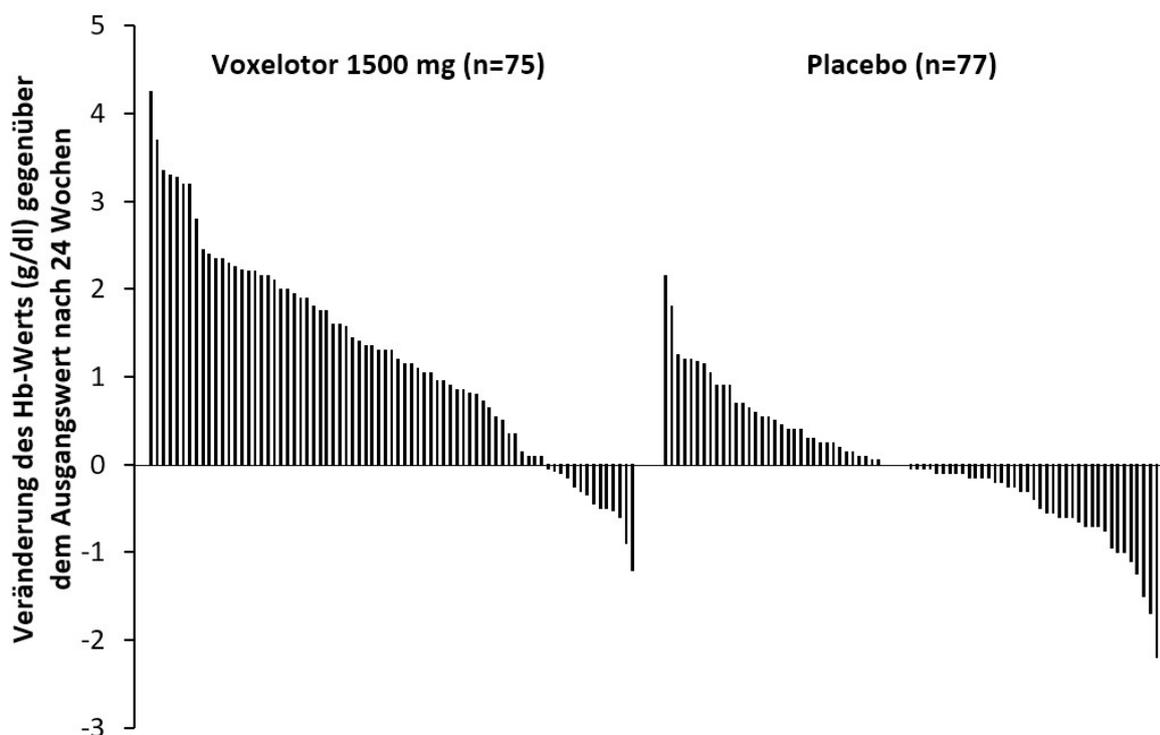


Abbildung 2: Veränderung des Hämoglobinwerts gegenüber dem Ausgangswert auf Patientenebene in Woche 24 bei Patienten mit abgeschlossener 24-wöchiger Behandlung^{a,b}



- a. Etwa 83 % aller randomisierten Patienten beendeten eine 24-wöchige Behandlung.
 b. Im International System of Units (SI) entspricht der Hb-Bereich von -3 bis 5 g/dl auf der Y-Achse -1,86 mmol/l bis 3,10 mmol/l, basierend auf einem Umrechnungsfaktor von 0,6206.

Eine zusätzliche Bewertung der Wirksamkeit umfasste die Veränderung des Hb-Werts sowie die prozentuale Veränderung des indirekten Bilirubins und der prozentualen Retikulozytenzahl vom Ausgangswert bis Woche 24 und Woche 72 (Tabelle 2).

Tabelle 2: Bereinigte mittlere (SE) Veränderung des Hämoglobins und der klinischen Marker der Hämolysse vom Ausgangswert bis Woche 24 und 72 (ITT-Kollektiv)

	Woche 24		Woche 72	
	Oxbryta 1500 mg 1 x tgl. (N=90)	Placebo (N=92)	Oxbryta 1500 mg 1 x tgl. (N=90)	Placebo (N=92)
Hämoglobin 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-Wert	< 0,001		< 0,001	
Indirektes Bilirubin in %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Prozentuale Retikulozytenzahl in %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = Standardfehler

Die Gesamtzahl und die auf das Jahr hochgerechnete Inzidenzrate (IR) der während der Behandlung aufgetretenen VOC-Ereignisse waren wie folgt: 219 Ereignisse mit einer bereinigten IR von 2,4 Ereignissen/Jahr in der Gruppe mit Voxelotor 1500 mg und 293 Ereignisse mit einer bereinigten IR von 2,8 Ereignissen/Jahr in der Placebo-Gruppe. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt; die Studie war jedoch nicht darauf ausgelegt, einen Unterschied nachweisen.

In der Zulassungsstudie wurden zu Beginn der Studie Unterschenkelgeschwüre beobachtet: 4 in der Gruppe mit Voxelotor 1500 mg, 3 in der Placebo-Gruppe. In der Voxelotor-Gruppe zeigten alle 4 Patienten mit Ulzera zu Studienbeginn nach der Behandlung eine Besserung (bei 3 Patienten war das Ulcus bis Woche 72 verheilt, und bei 1 Patient, der zu Studienbeginn ein mittelschweres Ulcus hatte, besserte sich das Ulcus zu leicht). Ein Patient entwickelte während der Behandlung neue Unterschenkelgeschwüre. Im Gegensatz dazu trat in der Placebo-Gruppe nur bei 1 von 3 Patienten mit Unterschenkelgeschwüren zu Studienbeginn eine Besserung ein, und fünf Patienten entwickelten neue Unterschenkelgeschwüre.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Voxelotor eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den pädiatrischen Altersklassen von der Geburt bis <6 Monaten in der Behandlung von hämolytischer Anämie aufgrund von Sichelzellerkrankheit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Voxelotor eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den pädiatrischen Altersklassen von 6 Monaten bis <12 Monaten in der Behandlung von hämolytischer Anämie aufgrund von Sichelzellerkrankheit und von weiteren Daten aus Studien in den pädiatrischen Altersklassen unter 18 Jahre gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Studie GBT 440 007

Studie GBT440 007 ist eine laufende multizentrische, offene Phase-2-Studie mit Einzel- und Mehrfachdosen, in der die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Voxelotor bei pädiatrischen Patienten mit Sichelzellerkrankheit untersucht werden. Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus dem abgeschlossenen Mehrfachdosen-Teil bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit (HbSS oder HbS/β⁰-Thalassämie) im Alter von 12 bis <18 Jahren, die 24 Wochen lang Voxelotor 900 mg oder 1500 mg erhielten, werden hier diskutiert.

Insgesamt erhielten 25 Patienten Voxelotor 900 mg und 15 Patienten Voxelotor 1500 mg. Das mediane Alter in der Gruppe mit Voxelotor 1500 mg betrug 14 Jahre (Spanne: 12-17 Jahre), 33 % waren männlich und 73 % dunkelhäutig. Die meisten Patienten in der Gruppe mit 1500 mg litten an dem HbSS-Genotyp (80 %) und alle wurden zu Studienbeginn mit Hydroxycarbamid behandelt. Dreiunddreißig Prozent (33 %) der Patienten hatten keine anamnestisch bekannten VOC in den 12 Monaten vor dem Screening und 33 % hatten 1 oder 2 VOC in den 12 Monaten vor dem Screening. Der mediane Hb-Ausgangswert betrug 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Von den Patienten in der Gruppe mit Voxelotor 900 mg beendeten 88,0 % die Studie mit 24 Wochen Behandlung und in der Gruppe mit Voxelotor 1500 mg 80,0 %. Ein Patient in der Gruppe mit Voxelotor 1500 mg brach die Studie wegen einer Nebenwirkung (Diarrhoe Grad 1) ab.

Die Bewertungen der Wirksamkeit umfassten klinische Parameter für Anämie (Hb) und Hämolyse (prozentuale Retikulozytenzahl und indirektes Bilirubin). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Phase-3-Studie zu Voxelotor wurden Verbesserungen des Hb-Wertes bereits ab Woche 2 beobachtet und blieben bis Woche 24 erhalten: die mediane Veränderung des Hb-Wertes vom Ausgangswert bis zum Woche 20/Woche 24-Durchschnittswert betrug 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) in der Gruppe mit 1500 mg, die Abnahme der prozentualen Retikulozytenzahl nach 24 Wochen betrug -17,4 % (-35,6; -36,5) und die Abnahme des indirekten Bilirubins betrug -42,8 % (-50,5; -15,4) in der Gruppe mit Voxelotor 1500 mg. Das Sicherheitsprofil stimmte mit dem überein, das in der Phase-3-Studie beobachtet wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mediane Plasma- und Vollblut- T_{max} von Voxelotor nach oraler Gabe beträgt 2 Stunden. Die mittleren Spitzenkonzentrationen im Vollblut und in den Erythrozyten werden zwischen 6 und 18 Stunden nach oraler Gabe beobachtet. Die Pharmakokinetik ist über den Dosisbereich von 100 mg bis 2800 mg linear. Der Steady-State nach Mehrfachgabe wird innerhalb von 8 Tagen erreicht und die Voxelotor-Plasma- und -Vollblutexposition (Tabelle 3) stimmt mit der auf der Grundlage von Einzeldosisdaten bei Patienten mit Sichelzellenanämie vorhergesagten Akkumulation überein.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter von Voxelotor im Plasma und Vollblut (Teilnehmer mit Sichelzellenanämie)

PK-Parameter	Voxelotor 1500 mg Geometrisches Mittel (%VK)
Plasma-PK	
AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	278 (28,4)
C _{max} (µg/ml)	14 (24,5)
Halbwertszeit (Stunden)	38,7 (30,2)
PK im Vollblut	
AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	3830 (33,5)
C _{max} (µg/ml)	180 (31)

Einfluss von Nahrung

Bei gesunden Probanden führte die Gabe einer Einzeldosis Oxbryta von 900 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit zu einem Anstieg der C_{max} und AUC im Vollblut um 45 % bzw. 42 % im Vergleich zum Nüchternzustand.

In klinischen Studien nahmen Patienten mit Sichelzellkrankheit Voxelotor ohne Anweisungen bezüglich der Nahrungsaufnahme ein und zeigten ähnliche Plasma- und Vollblutspiegel von Voxelotor wie Patienten mit Sichelzellkrankheit, die Voxelotor nach einer nächtlichen Nüchternphase einnahmen. Der Unterschied beträgt bei allen Parametern weniger als 20 % und wird nicht als klinisch signifikant angesehen. Daher kann Voxelotor zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Voxelotor wird ins Plasma aufgenommen und verteilt sich dann aufgrund seiner bevorzugten Bindung an Hb vorwiegend in den roten Blutkörperchen. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Voxelotor bei Patienten mit Sichelzellenanämie beträgt 333 l im zentralen Kompartiment und 72,3 l im peripheren Kompartiment. Die Proteinbindung beträgt 99,8 % *in vitro*. Das Blut-Plasma-Verhältnis bei Patienten mit Sichelzellkrankheit liegt bei etwa 15:1.

Die Pharmakokinetik von Voxelotor bei gesunden Probanden unterscheidet sich von der bei Patienten mit Sichelzellkrankheit aufgrund der unterschiedlichen Verteilung zwischen Blut und Plasma (Verhältnis 32:1). Das Verteilungsvolumen beträgt bei gesunden Probanden etwa 754 l.

Biotransformation

In-vitro- und *In-vivo*-Studien weisen darauf hin, dass Voxelotor durch Phase-I-Reaktionen (Oxidation und Reduktion), Phase-II-Reaktionen (Glucuronidierung) und Kombinationen von Phase-I- und -II-Reaktionen umfassend metabolisiert wird. Die Oxidation von Voxelotor wird hauptsächlich durch CYP3A4 vermittelt, mit einem geringen Beitrag von CYP2C19, CYP2B6 und CYP2C9. Die Sulfatierung von Voxelotor wird hauptsächlich durch SULT1B1 und SULT1C4 vermittelt und die direkte Glucuronidierung von Voxelotor wird durch UGT1A1 und UGT1A9 vermittelt. Der

Hauptmetabolit im Plasma ist das Ergebnis einer O-Dealkylierungssulfatierung und macht 16,8 % der Voxelotor-Ausgangssubstanz im Plasma aus. Insgesamt 23 % der Voxelotor-Ausgangssubstanz im Plasma entfielen auf fünf weitere Metaboliten, wobei einzelne Metaboliten bis zu 9 % ausmachten. Auf alle anderen Metaboliten entfielen weniger als 5 %.

Elimination

Der Haupteliminationsweg von Voxelotor ist die Metabolisierung mit anschließender Ausscheidung von Metaboliten im Urin und in den Fäzes. Die Ausscheidung von unverändertem Voxelotor ist minimal (<1 % der Dosis im Urin). Der geometrische Mittelwert (%VK) der terminalen Eliminationshalbwertszeit von Voxelotor bei Patienten mit Sichelzellerkrankung beträgt 38,7 Stunden (30,2 %) bei gleichzeitig sinkenden Konzentrationen im Plasma und Vollblut. Die scheinbare orale Clearance von Voxelotor bei Patienten mit Sichelzellerkrankung wurde auf 6,1 l/h geschätzt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es gab keinen klinisch signifikanten Einfluss der Nierenfunktion auf die Ausscheidung von Voxelotor zwischen Probanden ohne Sichelzellerkrankung und Patienten mit Sichelzellerkrankung. Nach einer Einzeldosis von 900 mg Voxelotor waren die Vollblutspiegel von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) um 25 % niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen. Die ungebundenen Plasmakonzentrationen waren vergleichbar. Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung wurde ein Trend zu einer höheren Voxelotor-Exposition bei niedrigeren Cystatin-C-Spiegeln beobachtet. Höhere Cystatin-C-Spiegel wie sie typischerweise bei Nierenfunktionsstörungen beobachtet werden, waren nicht mit einer höheren Voxelotor-Exposition verbunden.

Voxelotor wurde bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Im Plasma war die C_{max} bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) um das 1,2-Fache erhöht, bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) um das 1,5-Fache und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) um das 1,4-Fache. Die AUC_{inf} war bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um das 1,1-Fache, bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um das 1,2-Fache und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung um das 1,9-Fache erhöht. Im Vollblut war die Expositionszunahme ähnlich wie im Plasma. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, es wird jedoch empfohlen, die Tagesdosis von Voxelotor bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung auf 1000 mg zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Es wird erwartet, dass die C_{max}-Werte im Plasma und Vollblut bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nach einer Dosisanpassung ähnlich sind wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion, die mit der empfohlenen Tagesdosis von 1500 mg behandelt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Plasma- und Vollblut-AUCs bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nach einer Dosisanpassung um ~25 % höher sind als bei Patienten mit normaler Leberfunktion, die mit der empfohlenen Tagesdosis von 1500 mg behandelt werden.

Einfluss von Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Voxelotor aufgrund von Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht (28 bis 135 kg) festgestellt.

Einfluss des Alters

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Voxelotor in Abhängigkeit vom Alter (12 bis 59 Jahre) festgestellt.

Einfluss des Hämatokrits

Die Blut-Plasma-Verteilung von Voxelotor nimmt mit steigendem Hämatokrit zu. Mit dem Anstieg des Hämatokrits von 30,5 % bei Patienten mit Sichelzellerkrankung (Medianwert bei 1500 mg täglich)

auf den maximalen Hämatokrit-Wert, der bei 1500 mg täglich gemessen wurde (35,1 %), stieg auch die Blut-Plasma-Verteilung von 14,8 auf 16,4 (ein Anstieg um 11 %).

Patienten mit dem HbSC-Genotyp

Die AUC und C_{\max} von Voxelotor im Vollblut im Steady-State waren bei Patienten mit dem HbSC-Genotyp (n=11) um 50 % bzw. 45 % höher als bei Patienten mit dem HbSS-Genotyp (n=220), und die AUC und C_{\max} von Voxelotor im Plasma im Steady-State waren bei Patienten mit dem HbSC-Genotyp um 23 % bzw. 15 % höher als bei Patienten mit dem HbSS-Genotyp.

Arzneimittelwechselwirkungen in vitro

CYP-Enzyme: Voxelotor ist *in vitro* ein Hemmer und Induktor von CYP2B6 sowie ein Hemmer von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4. Die klinische Bedeutung ist derzeit noch unbekannt (siehe Abschnitt 4.5).

UGT-Enzyme: *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Voxelotor bei maximaler systemischer Konzentration keine Hemmung von UGT1A1, UGT1A9 und UGT2B7 bewirkt. Bei UGT1A1 konnten aufgrund von Löslichkeitsproblemen keine Konzentrationen bis zu den maximalen Konzentrationen im Darm untersucht werden. Bei bis zu 100 Mikromol (der höchsten untersuchten Konzentration) wurde keine Hemmung von UGT1A1 festgestellt.

Transporter-vermittelte Wechselwirkungen: Voxelotor ist kein Hemmer von P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K oder BSEP. Voxelotor kann als Hemmer der Transporter OATP1B1, OAT3 und MATE1 wirken (siehe Abschnitt 4.5). Voxelotor ist kein Substrat von P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 oder BSEP.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Expositionen im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Toxizität bei wiederholter Gabe

Der wichtigste Befund im Zusammenhang mit der Mehrfachgabe von Voxelotor war eine kompensatorische Erythropoese, die sich in Form einer erhöhten Erythrozytenmasse (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET) manifestierte und mikroskopisch mit hyperzellulärem Knochenmark und roter Pulpa in der Milz sowie einem erhöhten Milzgewicht bei Ratten, Mäusen und Cynomolgus-Affen korrelierte. Bei Affen wurden frühe Stadien dieser Wirkung bei Dosisstufen beobachtet, die mit der klinischen Exposition vergleichbar waren (Expositionsmultiplikator $\sim 0,6$, basierend auf den C_{\max} -Werten im Plasma). Voxelotor verursachte auch eine Magen-Darm-Unverträglichkeit, die auf lokale Reizungen zurückgeführt wurde. Weitere, auf Voxelotor zurückgeführte Befunde waren die Induktion von CYP-Enzymen in der Leber von Mäusen und Ratten, eine veränderte T-Zellen-abhängige Antigenreaktion bei Nagern und Affen sowie eine Verlängerung der korrigierten QT (QTc)-Intervalle bei Affen. Nach einer Immunisierung mit Keyhole-Limpet-Hämocyanin (KLH) verursachte Voxelotor signifikant reduzierte IgG- (Ratten, Affen) und IgM-Titer (Affen), einen verzögerten Höhepunkt der Antikörperreaktion (Affen) sowie Veränderungen der relativen Lymphozytenverteilung (Ratten). Diese Wirkungen traten bei einem Expositionsmultiplikator der erwarteten klinischen Exposition von $\sim 0,6$ bei Affen und $\sim 4,0$ bei Ratten auf, basierend auf dem C_{\max} -Wert im Plasma. Die Behandlung mit Voxelotor bei einem Expositionsmultiplikator von $\sim 2,5$ der erwarteten klinischen Exposition führte bei Affen zu einer Verlängerung der QT- und QTc-Intervalle.

Fortpflanzung und Entwicklung

Die Behandlung von Ratten mit Voxelotor mit einer 4fach höheren Dosis als bei der zu erwartenden klinischen Exposition führte zu einer verringerten Spermienmotilität und einem erhöhten Prozentsatz abnormaler Spermien sowie zu einem erhöhten Hoden- und Prostatagewicht und einem verringerten Gewicht der Samenbläschen. Diese Wirkungen hatten jedoch keinen Einfluss auf die

Fortpflanzungsleistung. Voxelotor war bei Ratten und Kaninchen bei Expositionen, die eine maternale Toxizität hervorrufen, nicht teratogen (Expositionsmultiplikator basierend auf einer Blut-AUC von 2,8 bei Ratten und 0,3 bei Kaninchen). Voxelotor wird von laktierenden Ratten in die Milch ausgeschieden. Die Milhexposition betrug das bis zu 0,4-Fache der Plasmaexposition der Muttertiere, was zu einer nachfolgenden Plasmaexposition der Jungtiere führte. In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität wurden schädliche Auswirkungen auf die Nachkommenschaft, die sich in Form eines verringerten Lebensfähigkeitsindex der Jungtiere sowie eines dauerhaft niedrigeren Gewichts der Jungtiere manifestierte, bei einer vorhergesagten ~2,6fach höheren Exposition als der voraussichtlichen Exposition des Menschen festgestellt.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Voxelotor nicht bioakkumulierbar und nicht toxisch für die Umwelt ist; es hat jedoch das Potenzial, in Sedimenten zu persistieren (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesicherter Polypropylen-Verschlusskappe und einem Aluminiuminduktionssiegel. Die Flasche enthält außerdem einen Trockenmittelbehälter mit Silicagel und eine Polyesterspule.

Packungsgröße 90 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann in der Umwelt persistieren (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Millmount Healthcare Limited
(D/B/A PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business
Campus, Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxbryta 500 mg Filmtabletten
Voxelotor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 500 mg Voxelotor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Oxbryta 500 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxbryta 500 mg Filmtabletten
Voxelotor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 500 mg Voxelotor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Trockenmittel nicht schlucken.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal auf dem Umkarton.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Oxbryta 500 mg Filmtabletten Voxelotor

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Oxbryta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Oxbryta beachten?
3. Wie ist Oxbryta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Oxbryta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Oxbryta und wofür wird es angewendet?

Was Oxbryta ist und wie es wirkt

Oxbryta enthält den Wirkstoff Voxelotor. Voxelotor wirkt auf ein Protein in den roten Blutkörperchen, das Hämoglobin genannt wird, um die Aufnahme von Sauerstoff zu unterstützen, den die roten Blutkörperchen im ganzen Körper verteilen.

Bei Patienten mit einer Erkrankung, die als Sichelzellerkrankung bezeichnet wird, hat das Hämoglobin eine veränderte Form, die Sichelhämoglobin genannt wird. Es unterscheidet sich dadurch von normalem Hämoglobin. Wenn das Sichelhämoglobin Sauerstoff an das Gewebe abgibt, verklebt es zu langen Stäbchen und bewirkt, dass die roten Blutkörperchen ihre Form zu der eines Halbmondes verändern, wodurch diese Zellen starr und sichelförmig werden. Sichelförmige rote Blutkörperchen können Sauerstoff nicht so gut abgeben wie gesunde rote Blutkörperchen und werden auch schneller abgebaut, was zu einer verminderten Anzahl roter Blutkörperchen (hämolytische Anämie) führt. Durch Verbesserung der Art und Weise, wie das veränderte Hämoglobin Sauerstoff bindet, verbessert Oxbryta die Funktion der roten Blutkörperchen und verlängert deren Lebensdauer.

Wofür Oxbryta angewendet wird

Oxbryta wird allein oder zusammen mit Hydroxycarbamid (auch bekannt als Hydroxyharnstoff) zur Behandlung der **hämolytischen Anämie** bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit **Sichelzellerkrankung** angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Oxbryta beachten?

Oxbryta darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Voxelotor oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Oxbryta einnehmen, wenn Sie:

- schwere Nierenprobleme haben.
- schwere Leberprobleme haben. Unter Umständen muss Ihr Arzt die Dosis von Oxbryta anpassen.

Wenn Sie Symptome von allergischen Reaktionen bemerken, brechen Sie die Einnahme von Oxbryta ab und sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder wenden Sie sich sofort an einen medizinischen Notdienst. Solche Symptome sind zum Beispiel Ausschlag, einschließlich Nesselsucht, Kurzatmigkeit und Anschwellen des Gesichts.

Wenn Sie Bluttransfusionen erhalten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über mögliche Schwierigkeiten bei der Auswertung bestimmter Blutuntersuchungen, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder unter 12 Jahren

Dieses Arzneimittel wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen, da keine Daten für diese Altersgruppe vorliegen.

Einnahme von Oxbryta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Manche Arzneimittel können die Wirkung von Oxbryta beeinflussen oder die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Rifampicin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin (zur Behandlung von Epilepsie und anderen Erkrankungen)
- Sirolimus, Tacrolimus (zur Vorbeugung gegen Organabstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen)
- Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen)
- Alfentanil (ein Schmerzmittel, das bei Operationen mit Anästhetika eingesetzt wird)

Informieren Sie Ihren Arzt über die Einnahme von Oxbryta, wenn bei Ihnen ein medizinischer Eingriff oder eine Operation bevorsteht.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

- **Schwangerschaft**
Ihr Arzt wird Ihnen dabei helfen zu entscheiden, ob Sie die Einnahme von Oxbryta während der Schwangerschaft beenden sollten.

- **Stillzeit**
Sie dürfen während der Einnahme von Oxbryta nicht stillen, denn es ist nicht bekannt, ob Voxelotor in die Muttermilch übergeht und sich ungünstig auf das Baby auswirken könnte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Oxbryta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Oxbryta enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis von drei Tabletten, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Oxbryta einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren beträgt:

Drei 500 mg-Tabletten einmal täglich oral (über den Mund) eingenommen.

Die Tabletten sind im Ganzen mit einem Glas Wasser zu schlucken und können zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten wegen des schlechten Geschmacks nicht zerschneiden, zerdrücken oder zerkauen.

Wenn Sie eine größere Menge von Oxbryta eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Oxbryta vergessen haben

Setzen Sie Ihre gewohnte Einnahme am nächsten Tag fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Oxbryta abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne den Rat Ihres Arztes ab. Es ist wichtig, dass Sie Oxbryta täglich einnehmen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Brechen Sie die Einnahme von Oxbryta ab und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder wenden Sie sich sofort an einen medizinischen Notdienst, wenn Sie eine oder mehrere der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen haben:

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- **Allergische Reaktionen**

Symptome sind zum Beispiel Ausschlag, einschließlich Nesselsucht, Kurzatmigkeit und Anschwellen des Gesichts.

Andere Nebenwirkungen können mit folgender Häufigkeit auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Ausschlag

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Oxbryta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „EXP“ oder „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Oxbryta enthält

- Der Wirkstoff ist Voxelotor. Eine Filmtablette enthält 500 mg Voxelotor.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Mikrokristalline Cellulose (E460)
 - Croscarmellose-Natrium (E468)
 - Natriumdodecylsulfat (E487)
 - Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
 - Magnesiumstearat (E470b)
 - Poly(vinylalkohol) (E1203)
 - Titandioxid (E171)
 - Macrogol (E1521)
 - Talkum (E553b)
 - Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Wie Oxbryta aussieht und Inhalt der Packung

Hellgelbe bis gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „GBT 500“ auf einer Seite. Tablettengröße: etwa 18 mm × 10 mm.

Oxbryta ist in eine Plastikflasche mit kindergesicherter Verschlusskappe abgefüllt. Jede Flasche enthält 90 Filmtabletten. Die Flasche enthält außerdem eine Spule und einen Trockenmittelbehälter mit Silicagel, damit das Arzneimittel trocken bleibt. Die Flasche ist in einen Umkarton verpackt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Hersteller

Millmount Healthcare Limited
(D/B/A PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business
Campus, Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.