

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrenzo 20 mg филмирани таблетки
Evrenzo 50 mg филмирани таблетки
Evrenzo 70 mg филмирани таблетки
Evrenzo 100 mg филмирани таблетки
Evrenzo 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Evrenzo 20 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 20 mg роксадустат (roxadustat).

Evrenzo 50 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 50 mg роксадустат (roxadustat).

Evrenzo 70 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 70 mg роксадустат (roxadustat).

Evrenzo 100 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 100 mg роксадустат (roxadustat).

Evrenzo 150 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 150 mg роксадустат (roxadustat).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка 20 mg съдържа 40,5 mg лактоза; 0,9 mg Allura Red AC алуминиева лак и 0,21 mg соев лецитин.

Всяка филмирана таблетка 50 mg съдържа 101,2 mg лактоза; 1,7 mg Allura Red AC алуминиев лак и 0,39 mg соев лецитин.

Всяка филмирана таблетка 70 mg съдържа 141,6 mg лактоза; 2,1 mg Allura Red AC алуминиев лак и 0,47 mg соев лецитин.

Всяка филмирана таблетка 100 mg съдържа 202,4 mg лактоза; 2,8 mg Allura Red AC алуминиев лак и 0,63 mg соев лецитин.

Всяка филмирана таблетка 150 mg съдържа 303,5 mg лактоза; 3,7 mg Allura Red AC алуминиев лак и 0,84 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки (таблетки)

Evrenzo 20 mg таблетки

Червени, овални таблетки (приблизително 8 mm × 4 mm) с вдлъбнато релефно означение „20“ от едната страна.

Evrenzo 50 mg таблетки

Червени, овални таблетки (приблизително 11 mm × 6 mm) с вдлъбнато релефно означение „50“ от едната страна.

Evrenzo 70 mg таблетки

Червени, кръгли таблетки (приблизително 9 mm) с вдлъбнато релефно означение „70“ от едната страна.

Evrenzo 100 mg таблетки

Червени, овални таблетки (приблизително 14 mm × 7 mm) с вдлъбнато релефно означение „100“ от едната страна.

Evrenzo 150 mg таблетки

Червени таблетки с формата на бадем (приблизително 14 mm × 9 mm) с вдлъбнато релефно означение „150“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Evrenzo е показан за лечение на възрастни пациенти със симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с роксадустат трябва да се започне от лекар с опит в лечението на анемия. Преди започване на терапията с Evrenzo и при вземане на решение за увеличаване на дозата, трябва да се оценят всички други причини за анемия.

Симптомите на анемия и последствията от нея могат да варират в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. В допълнение към наличието на симптоми на анемия, критерии като скорост на намаляване концентрацията на хемоглобин (Hb), предишен отговор към терапия с желязо и риск от необходимост от трансфузия на червени кръвни клетки (RBC) могат да бъдат от значение при оценката на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Дозировка

Подходящата доза роксадустат трябва да се приема през устата три пъти седмично, но не в последователни дни.

Дозата трябва да бъде индивидуално определена, за да се постигнат и поддържат прицелни нива на Hb от 10 до 12 g/dl, както е описано по-долу.

Лечението с роксадустат не трябва да се продължава след 24 седмици терапия, ако не е постигнато клинично значимо повишаване на нивата на Hb. Преди лечението с Evrenzo да се поднови трябва да се потърсят алтернативни причини за недостатъчния отговор и лечението да бъде насочено към тях.

Начална доза при започване на лечението

Преди започване на лечението трябва да се осигурят адекватни нива на железните депа.

Пациенти, които понастоящем не са лекувани със стимулиращо еритропоезата средство (erythropoiesis-stimulating agent, ESA)

За пациенти, започващи лечение на анемия, които не са лекувани преди това с ESA, препоръчителната начална доза роксадустат е 70 mg три пъти седмично при пациенти с тегло под 100 kg и 100 mg три пъти седмично при пациенти с тегло 100 и повече kg.

Пациенти, преминаващи от ESA

Пациентите, лекувани в момента с ESA, могат да преминат към прием на роксадустат, въпреки това при пациенти на диализа, които по принцип са стабилни на терапия с ESA, преминаване трябва да се обмисля само когато има основателна клинична причина за това (вж. точка 4.4 и 5.1).

Преминаването при пациенти, които не са на диализа и по принцип са стабилни на терапия с ESA, не е изследвано. Решението за лечение на тези пациенти с роксадустат трябва да се основава на съотношението полза/риск за отделния пациент.

Препоръчителната начална доза роксадустат се определя на база средната предписана доза ESA за период от 4 седмици преди преминаване към роксадустат (вж. таблица 1). Първата доза роксадустат трябва да замени следващата планирана доза ESA.

Таблица 1. Начални дози роксадустат, които трябва да се приемат три пъти седмично при пациенти, преминаващи от ESA

Интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмично)	Интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмично)	Интравенозна или подкожна доза метокси полиетилен гликол-епоетин бета (микрограма/месечно)	Доза роксадустат (милиграма три пъти седмично)
По-малко от 25	По-малко от 5 000	По-малко от 80	70
Между 25 и 40	Между 5 000 и 8 000	От 80 до 120 включително	100
От 40 до 80 включително	Над 8 000 до 16 000 включително	От 120 до 200 включително	150
Над 80	Над 16 000	Над 200	200

ESA: стимулиращо еритропоезата средство

Корекция на дозата и мониторинг на Hb

Индивидуалната поддържаща доза варира от 20 mg до 400 mg три пъти седмично (вж.точка *Максимална препоръчителна доза*). Нивата на Hb трябва да се наблюдават на всеки две седмици, докато се постигне и стабилизира желаното ниво на Hb от 10 до 12 g/dl и на всеки 4 седмици след това, или в случай на клинична нужда.

Дозата на роксадустат може да се коригира постепенно чрез повишаване или намаляване на първоначалната доза 4 седмици след началото на лечението и на всеки 4 седмици след това, освен ако стойността на Hb не се е увеличила с повече от 2 g/dl, като в този случай дозата трябва незабавно да се намали с една стъпка. Когато коригирате дозата роксадустат, вземете предвид настоящето ниво на Hb и последната промяна в нивото на Hb през последните 4 седмици и следвайте стъпките за коригиране на дозата според алгоритъма за корекция на дозата, описан в Таблица 2.

Поетапните корекции на дозата при повишаване или намаляване трябва да следват последователността на наличните дози:

20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg – 300 mg – 400 mg (само за пациенти с ХБЗ, които са на диализа).

Таблица 2. Правила за корекция на дозата

Промяна в Hb през предходните 4 седмици ¹	Текущо ниво на Hb (g/dl):			
	Под 10,5	Между 10,5 и 11,9	Между 12,0 и 12,9	13,0 или повече
Промяна в стойността с повече от +1,0 g/dl	Няма промяна	Намалете дозата с една стъпка	Намалете дозата с една стъпка	Спрете прилагането, наблюдавайте нивото на Hb и възобновете прилагането,
Промяна в стойността между -1,0 и +1,0 g/dl	Увеличаване на дозата с една стъпка	Няма промяна	Намалете дозата с една стъпка	когато стойността на Hb спадне под 12,0 g/dl, при доза, която е намалена с две стъпки
Промяна в стойността с по-малко от -1,0 g/dl	Увеличаване на дозата с една стъпка	Увеличаване на дозата с една стъпка	Няма промяна	

Дозата роксадустат не трябва да се коригира по-често от веднъж на всеки 4 седмици, освен ако не се наблюдава увеличение на стойността на Hb с повече от 2 g/dl по което и да е време в рамките на периода от 4 седмици, като в този случай дозата трябва незабавно да се намали с една стъпка.

¹Промяна в стойността на хемоглобина (Hb) през предходните 4 седмици = (настояща стойност на Hb) – (предишна стойност на Hb, измерена преди 4 седмици).

Ако се изисква допълнително намаляване на дозата за пациент, който вече е на най-ниската доза (20 mg три пъти седмично), не намалявайте дозата от 20 mg, като чупите таблетката, а намалете честотата на прием на дозата до два пъти седмично. Ако е необходимо допълнително намаляване на дозата, честотата на прием на дозата може да бъде допълнително намалена до веднъж седмично.

Поддържаща доза

След стабилизиране до прицелни нива на Hb между 10 и 12 g/dl, наблюдението на нивата на Hb трябва да продължи да се прави редовно и да се спазват правилата за корекция на дозата (вж. таблица 2).

Пациенти, които започват диализа, докато са на лечение с роксадустат

Не се изисква специфична корекция на дозата при пациенти с ХБЗ, които започват диализа, докато са на лечение с роксадустат. Трябва да се спазват стандартните правила за корекция на дозата (вж. таблица 2).

Съпътстващо лечение с роксадустат и индуктори или инхибитори

При започване или прекратяване на съпътстващо лечение със силни инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин) на CYP2C8 или инхибитори (напр. пробенецид) на UGT1A9: нивата на Hb трябва да се наблюдават рутинно и да се спазват правилата за корекция на дозата (вж. таблица 2; вж. също точка 4.5 и 5.2).

Максимална препоръчителна доза

За пациенти, които не са на диализа, не трябва да се надвишава доза роксадустат 3 mg/kg телесно тегло или 300 mg три пъти седмично, което от двете е по-ниско.

За пациенти, които са на диализа, не трябва да се надвишава дозата роксадустат 3 mg/kg телесно тегло или 400 mg три пъти седмично, което от двете е по-ниско.

Пропусната доза

Ако е пропусната доза и има повече от 1 ден до следващата планирана доза, пропуснатата доза трябва да се приеме възможно най-скоро. Ако остава един ден или по-малко преди следващата планирана доза, пропуснатата доза трябва да се пропусне, а следващата доза да се приеме на

следващия планиран ден. Във всички случаи след това е необходимо да се възстанови обичайната схема на прилагане.

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на началната доза (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) не е необходима корекция на началната доза (вж. точка 4.4 и 5.2).

Препоръчва се повишено внимание при предписване на роксадустат на пациенти с умерено по тежест чернодробно увреждане. При пациенти с умерено по тежест чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) началната доза трябва да се намали наполовина или до ниво на дозата, което е най-близко до половината от началната доза. Evrenzo не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), тъй като безопасността и ефикасността не са оценени при тази популация (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на роксадустат при педиатрични пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Филмираните таблетки Evrenzo трябва да се приемат през устата със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разтрошават поради липсата на клинични данни при такива условия и за да се защити светлочувствителното ядро на таблетката от фоторазграждане.

Таблетките трябва да се приемат най-малко 1 час след приложение на фосфат-свързващи вещества (с изключение на лантан) или други лекарствени продукти, съдържащи многовалентни катиони, като калций, желязо, магнезий или алуминий (вж. точка 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Evrenzo е противопоказан при следните състояния:

- свръхчувствителност към активното вещество, фъстъци, соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- трети триместър на бременността (вж. точка 4.4 и 4.6);
- кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от сърдечносъдови заболявания и смъртност

Като цяло рискът от сърдечносъдови заболявания и смъртност при лечение с роксадустат се оценява като сравним, с този при терапията с ESA, въз основа на данни от директно сравнение на двете терапии (вж. точка 5.1). Тъй като при пациенти с анемия, свързана с ХБЗ, които не са на диализа, този риск не може да бъде оценен с достатъчна достоверност спрямо плацебо, решението за лечение на тези пациенти с роксадустат трябва да се основава на съображенията, подобни на тези, които биха се взели предвид преди лечение с ESA. Освен това са идентифицирани няколко допринасящи фактора за този риск, които включват липса на отговор при лечение и преминаване към роксадустат на стабилни на ESA пациенти, които са на диализа (вж. точка 4.2 и 5.1). В случай на липса на отговор, лечението с роксадустат не трябва да бъде продължавано повече от 24 седмици след началото на лечението (вж. точка 4.2). При пациенти на диализа, които по принцип са стабилни при терапия с ESA, преминаване към роксадустат трябва да се има предвид само когато има основателна клинична причина за това (вж. точка 4.2). За пациенти, стабилни на ESA, които имат анемия, свързана с ХБЗ и не са на диализа, този

риск не може да бъде оценен, тъй като при тези пациенти не е правено проучване. Решението за лечение на тези пациенти с роксадустат трябва да се основава на оценката на съотношението полза/риск за отделния пациент.

Тромботични съдови събития

Съобщеният риск от тромботични съдови събития (thrombotic vascular events, TVEs), включително дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробна емболия (БЕ) и мозъчен инфаркт, трябва внимателно да се прецени спрямо ползите от лечението с роксадустат, особено при пациенти с предварително съществуващи рискови фактори за TVEs, включително затлъстяване и предишна анамнеза за тромботични съдови събития. По-голямата част от събитията ДВТ, БЕ и мозъчен инфаркт са сериозни. Съобщава се за летални случаи на мозъчен инфаркт.

При някои случаи на мозъчносъдови инциденти се наблюдава бързо повишаване на стойностите на Hb.

Тромбоза на съдовия достъп е съобщавана като много честа сред пациентите с ХБЗ на диализа, участващи в клинични проучвания (вж. точка 4.8).

При тези пациенти, лекувани с роксадустат, честотата на случаите на тромбоза на съдовия достъп е най-висока през първите 12 седмици след започване на лечението, особено при стойности на Hb над 12 g/dl и с повишаване на Hb с над 2 g/dl в рамките на 4 седмици. Препоръчително е внимателно да се проследяват нивата на Hb и да се коригира дозата, като се използват правилата за корекция на дозата (вж. таблица 2), за да се избегнат тези нива.

Пациентите с признаци и симптоми на тромботични съдови събития трябва да бъдат незабавно оценени и лекувани в съответствие със стандартните грижи. Решението за прекъсване или прекратяване на лечението трябва да се основава на индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Гърчове

Съобщава се за гърчове като честа реакция сред пациентите в клинични проучвания, получаващи роксадустат (вж. точка 4.8). Роксадустат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове (конвулсии или припадъци), епилепсия или заболявания, свързани с предразположение към гърчова активност, като инфекции на централната нервна система (ЦНС). Решението за прекъсване или прекратяване на лечението трябва да се основава на оценката на съотношението полза/риск за отделния пациент.

Сериозни инфекции

Най-често съобщаваните сериозни инфекции са пневмония и инфекции на пикочните пътища. Пациентите с признаци и симптоми на инфекция трябва да бъдат незабавно оценени и лекувани в съответствие със стандартните грижи.

Сепсис

Сепсисът е една от най-често съобщаваните сериозни инфекции и включва летални събития. Пациентите с признаци и симптоми на сепсис (напр. инфекция, която се разпространява в организма, с ниско кръвно налягане и потенциал за органна недостатъчност) трябва да бъдат незабавно оценени и лекувани в съответствие със стандартите за лечение.

Вторичен хипотиреоидизъм

При постмаркетинговия опит с роксадустат са наблюдавани случаи на вторичен хипотиреоидизъм (вж. точка 4.8). Тези реакции са обратими след спиране на роксадустат. Препоръчва се проследяване на функцията на щитовидната жлеза, когато е клинично показано.

Недостатъчен отговор към терапията

При недостатъчен отговор към терапията с роксадустат трябва да се търсят факторите, които са причина за това. Дефицитът на хранителни вещества трябва да бъдат коригирани. Интеркурентни инфекции, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка алуминиева токсичност,

подлежащи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се разглежда като част от оценката. Ако се изключат типичните причини за липса на отговор и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се обмисли изследване на костния мозък. При липса на обяснима причина за недостатъчен отговор към терапията, Evrenzo трябва да бъде прекъснат след 24 седмици терапия.

Чернодробно увреждане

Необходимо е повишено внимание, когато роксадустат се прилага при пациенти с умерено по тежест чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). Evrenzo не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Бременност и контрацепция

Роксадустат не трябва да се прилага при жени, които планират да забременеят, по време на бременност или когато се диагностицира анемия, свързана с ХБЗ по време на бременност. В такива случаи трябва да се започне алтернативна терапия, ако е подходящо. Ако настъпи бременност, докато се прилага роксадустат, лечението трябва да се прекрати и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо. Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението и поне една седмица след последната доза Evrenzo (вж. точка 4.3 и 4.6).

Неправилна употреба

Неправилната употреба на това лекарство може да доведе до прекомерно увеличаване на хематокрита (packed cell volume, PCV). Това може да е причина за животозастрашаващи усложнения, свързани със сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

Evrenzo съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Evrenzo съдържа Allura Red AC алуминиев лак (вж. точка 6.1), който може да причини алергични реакции.

Evrenzo съдържа следи от соев лецитин. Пациенти, които са алергични към фъстъци или соя, не трябва да използват този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху роксадустат

Фосфат-свързващи вещества и други продукти, съдържащи многовалентни катиони

Едновременното приложение на роксадустат с фосфат-свързващи вещества, като севеламеров карбонат или калциев ацетат, при здрави участници намалява AUC на роксадустат съответно с 67% и 46% и C_{max} с 66% и 52%. Роксадустат може да образува хелати с многовалентни катиони, като например фосфат-свързващи вещества или други продукти, съдържащи калций, желязо, магнезий или алуминий. Разпределено във времето приложение на фосфат-свързващи вещества (с интервал най-малко от 1 час) няма клинично значим ефект върху експозицията на роксадустат при пациенти с ХБЗ. Роксадустат трябва да се приема поне 1 час след приложение на фосфат-свързващи вещества или други лекарствени продукти или добавки, съдържащи многовалентни катиони (вж. точка 4.2). Това ограничение не се отнася за лантанов карбонат, тъй като едновременното приложение на роксадустат с лантанов карбонат не води до клинично значима промяна в плазмената експозиция на роксадустат.

Вещества, модифициращи активността на CYP2C8 или UGT1A9

Роксадустат е субстрат на CYP2C8 и UGT1A9. Едновременното приложение на роксадустат с гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8 и OATP1B1) или пробенецид (инхибитор на UGT и OAT1/OAT3) при здрави участници повишава AUC на роксадустат с 2,3 пъти и C_{max} с 1,4 пъти. Наблюдавайте нивата на Hb при започване или прекратяване на съпътстващо лечение с гемфиброзил, пробенецид, други силни инхибитори или индуктори на CYP2C8 или други

силни инхибитори на UGT1A9. Коригирайте дозата на роксадустат, като следвайте правилата за коригиране на дозата (вж. таблица 2) въз основа на мониторинга на Hb.

Ефекти на роксадустат върху други лекарствени продукти

Субстрати на OATP1B1 или BCRP

Роксадустат е инхибитор на BCRP и OATP1B1. Тези транспортери играят важна роля в тъптейка и ефлукса на статини в черния дроб и червата. Едновременното приложение на 200 mg роксадустат със симвастатин при здрави участници повишава AUC и C_{max} на симвастатин съответно 1,8 и 1,9 пъти, а AUC и C_{max} на симвастатиновата киселина (активен метаболит на симвастатин) съответно 1,9 и 2,8 пъти. Концентрацията на симвастатин и симвастатинова киселина също се повишава, когато симвастатин се прилага 2 часа преди или 4, или 10 часа след роксадустат. Едновременното приложение на 200 mg роксадустат с розувастатин повишава AUC и C_{max} на розувастатин съответно 2,9 и 4,5 пъти. Едновременното приложение на 200 mg роксадустат с аторвастатин повишава AUC и C_{max} на аторвастатин съответно 2,0 и 1,3 пъти.

Взаимодействия се очакват и с други статини. Когато се прилага едновременно с роксадустат, имайте предвид това взаимодействие, наблюдавайте за нежелани реакции, свързани със статините, и за необходимостта от намаляване на дозата на статините. Обърнете се към кратката характеристика на продукта на статините, когато определяте подходящата доза статини за всеки отделен пациент.

Роксадустат може да увеличи плазмената експозиция на други лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP или OATP1B1. Следете за възможни нежелани реакции на едновременно прилаганите лекарствени продукти и коригирайте дозата съответно.

Роксадустат и стимулиращи еритропоезата средства (ESAs)

Не се препоръчва да се комбинира приложението на роксадустат и ESA, тъй като комбинацията не е проучена.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност, жени с детероден потенциал и контрацепция

Липсват данни от употребата на роксадустат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Роксадустат е противопоказан през третия триместър на бременността (вж. точка 4.3 и 4.4).

Роксадустат не се препоръчва през първия и втория триместър на бременността (вж. точка 4.4). Ако настъпи бременност, докато се прилага Evrenzo, лечението трябва да се прекрати и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали роксадустат/метаболитите му се екскретират в кърмата. Наличните данни при животни показват екскреция на роксадустат в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Evrenzo е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3 и 5.3).

Фертилитет

При проучвания върху животни не са установени ефекти на роксадустат върху мъжкия или женския фертилитет. Наблюдавани са обаче промени в репродуктивните органи на мъжки плъхове. Потенциалните ефекти на роксадустат върху мъжкия фертилитет при хората не са известни към настоящия момент. При токсична за майката доза се наблюдава повишена ембрионална загуба (вж. точка 5.3). Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението и поне една седмица след последната доза Evrenzo.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Роксадустат повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за гърчове по време на лечението с Evrenzo (вж. точка 4.4). Поради това трябва да се внимава при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Evrenzo е оценена при 3 542 пациенти, които не са на диализа (non-dialysis dependent, NDD) и при 3 353 зависими от диализа пациенти (dialysis dependent, DD) с анемия и ХБЗ, които са получили поне една доза роксадустат.

Най-честите ($\geq 10\%$) нежелани реакции, свързани с роксадустат, са хипертония (13,9%), тромбоза на съдовия достъп (12,8%), диария (11,8%), периферен оток (11,7%), хиперкалиемия (10,9%) и гадене (10,2%).

Най-честите ($\geq 1\%$) сериозни нежелани реакции, свързани с роксадустат, са сепсис (3,4%), хиперкалиемия (2,5%), хипертония (1,4%) и дълбока венозна тромбоза (1,2%).

Табличен списък на нежеланите реакции

В тази точка са изброени нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, и/или при постмаркетинговия опит, подредени по категория на честотата.

Категориите по честота са дефинирани, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3. Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA (SOC)	Категория по честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Тромбоцитопения
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Вторичен хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хиперкалиемия
Психични нарушения	Чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Чести	Гърчове, главоболие
	Нечести	Мозъчен инфаркт
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония, тромбоза на съдов достъп ¹
	Чести	Дълбока венозна тромбоза (ДВТ)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Белодробна емболия
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария
	Чести	Запек, повръщане
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	Генерализиран ексфолиативен дерматит (Dermatitis Exfoliative Generalised, DEG)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Периферни отоци
Изследвания	С неизвестна честота	Намалено количество на тиреостимулиращ хормон (TSH) в кръвта, повишено ниво на мед в кръвта

¹Тази нежелана реакция се отнася за пациенти с ХБЗ, които са били на диализа, докато са получавали роксадустат.

Описание на избрани нежелани реакции

Тромботични съдови събития

При пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, събитията на ДВТ са нечести, настъпващи при 1,0% (0,6 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на роксадустат и 0,2% (0,2 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в плацебо групата. При пациенти с ХБЗ, които са на диализа, събитията с ДВТ са настъпили при 1,3% (0,8 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на роксадустат и 0,3% (0,1 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата пациенти, получаващи ESA (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, белодробна емболия е настъпила при 0,4% (0,2 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на роксадустат в сравнение с 0,2% (0,1 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата пациенти, получаващи плацебо. При пациенти с ХБЗ, които са на диализа, белодробна емболия е настъпила при 0,6% (0,3 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на

роксадустат в сравнение с 0,5% (0,3 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата пациенти, получаващи ESA (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБЗ, които са на диализа, тромбоза на съдовия достъп е наблюдавана при 12,8% (7,6 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на роксадустат в сравнение с 10,2% (5,4 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата пациенти, получаващи ESA (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, общата честота на събития от исхемични съдови заболявания на централната нервна система, е по-висока в групата на роксадустат (3,9%) в сравнение с плацебо групата (2,4%), а коригираната за проследяване честота на събитията е по-висока в групата на роксадустат (2,3) в сравнение с плацебо групата (1,8). Мозъчният инфаркт е показал 0,2% по-висока честота в групата на роксадустат в сравнение с плацебо (0,6% спрямо 0,4%).

При пациенти с ХБЗ, които са на диализа, общата честота на събитията от исхемични съдови заболявания на централната нервна система е сходна в групата на лечение с роксадустат (4,8%) в сравнение с активната контролна група (4,2%). Честотата на инцидентите/100 пациентогодини експозиция (PEY) е 2,8 в групата на лечение с роксадустат в сравнение с 2,2 в активната контролна група. Исхемичният мозъчен инсулт е показал 0,2% по-висока честота на поява в групата на роксадустат в сравнение с активния компаратор (0,8% спрямо 0,6%).

Гърчове

При пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, гърчове са настъпили при 1,1% (0,6 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на роксадустат и 0,2% (0,2 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в плацебо групата (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБЗ, които са на диализа, гърчове са настъпили при 2,0% (1,2 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на роксадустат и 1,6% (0,8 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата пациенти, получаващи ESA (вж. точка 4.4).

Сепсис

При пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, сепсис е наблюдаван при 2,1% (1,3 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на роксадустат в сравнение с 0,4% (0,3 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в плацебо групата. При пациенти, които са на диализа, сепсис е наблюдаван при 3,4% (2,0 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на роксадустат в сравнение с 3,4% (1,8 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата пациенти, получаващи ESA (вж. точка 4.4).

Кожни реакции

По време на постмаркетинговото наблюдение има съобщения за генерализиран ексфолиативен дерматит, като част от тежките кожни нежелани реакции (Severe Cutaneous Adverse Reactions SCARs), установена е връзка с лечението с роксадустат (с неизвестна честота).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Приемът на единични супратерапевтични дози роксадустат 5 mg/kg (до 510 mg) при здрави участници се свързва с преходно увеличаване на сърдечната честота, повишена честота на лека

до умерена мускулно-скелетна болка, главоболие, синусова тахикардия и по-рядко – ниско кръвно налягане, като всички тези находки не са сериозни. Предозирането на роксадустат може да повиши нивата на Hb над желаното ниво (10 – 12 g/dl), което трябва да се коригира с прекратяване или намаляване на дозата роксадустат (вж. точка 4.2) и внимателно проследяване и лечение, както е клинично показано. Роксадустат и неговите метаболити не се отстраняват в значителна степен чрез хемодиализа (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA05.

Механизъм на действие

Роксадустат е инхибитор на хипоксия-индуцируемия фактор, пролилхидроксилаза (HIF-PH). Активността на ензима HIF-PH контролира вътреклетъчните нива на HIF, транскрипционен фактор, който регулира експресията на гени, участващи в еритропоезата. Активирането на пътя на HIF е важно за адаптивния отговор за увеличаване на производството на червени кръвни клетки при настъпване на хипоксия. Чрез обратимото инхибиране на HIF-PH роксадустат стимулира координиран еритропоетичен отговор, който включва повишаване на плазмените нива на ендогенен еритропоетин (ЕРО), регулиране на протеините на желязен транспортер и намаляване на хепсидина (протеин, регулиращ метаболизма на желязото, който се увеличава по време на възпаление при ХБЗ). Това води до подобрена бионаличност на желязото, засилен синтез на Hb и увеличена маса на червените кръвни клетки.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху QTc и сърдечната честота

Обстойно проучване на QT (TQT) при здрави участници, приемали роксадустат като единична терапевтична доза 2,75 mg/kg и единична супратерапевтична доза 5 mg/kg (до 510 mg) не показва удължаване на QTc интервала. Същото обстойно проучване на QT демонстрира плацебо коригирано увеличение на сърдечната честота с 9 до 10 удара/мин 8 до 12 часа след прием на доза 2,75 mg/kg и с 15 до 18 удара/мин 6 до 12 часа след прием на доза 5 mg/kg.

Клинична ефикасност и безопасност

Програма за разработване при анемия с ХБЗ

Ефикасността и безопасността на роксадустат са оценени в продължение на най-малко 52 седмици в проведена глобална програма фаза 3, включваща 8 многоцентрови и рандомизирани проучвания при пациенти с ХБЗ, страдащи от анемия, които не са на диализа (non-dialysis-dependent (NDD)) и такива, зависими от диализа (dialysis-dependent (DD)) (вж. таблица 4).

Три от проучванията с пациенти с ХБЗ стадий 3 – 5, които не са на диализа, са двойнослепи и плацебо-контролирани (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) и едно изпитване е открито, контролирано с ESA, с използване на дарбепоедин алфа като компаратор (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Всички проучвания с пациенти, които не са на диализа, оценяват ефикасността и безопасността при нелекувани с ESA пациенти чрез

коригиране и след това поддържане на Hb в прицелния диапазон от 10 до 12 g/dl (в условията на корекция на Hb).

Четири открити, контролирани с ESA проучвания (контрола: епоетин алфа и/или дарбепоедин алфа) при пациенти на хемодиализа или перитонеална диализа оценяват ефикасността и безопасността при различни условия:

- корекция на Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- преминаване от ESA, при пациенти, преминаващи от лечение с ESA, за поддържане на Hb в прицелния диапазон (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- или комбиниране на корекция на Hb и преминаване от лечение с ESA (ROCKIES, D5740C00002).

В проучванията с пациенти NDD, пациентите са имали ХБЗ стадий 3 до 5 и не са били на диализа. Всички пациенти са имали средно Hb $\leq 10,0$ g/dl с изключение на пациентите в проучването DOLOMITES (1517-CL-0610), което позволява средни стойности на Hb $\leq 10,5$ g/dl. Необходимо е нивата на феритин да са ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) или ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). С изключение на тези в проучването (OLYMPUS, D5740C00001), което позволява лечение с ESA до 6 седмици преди рандомизирането, пациентите не трябва да получават лечение с ESA в рамките на 12 седмици до рандомизирането.

В проучванията с пациенти DD, е необходимо пациентите да са на диализа: пациенти с постоянна зависимост от диализа в проучването PYRENEES (1517-CL-0613), които се дефинират като подлежащи на диализа за повече от 4 месеца; или временно зависими от диализа, зависими от диализа пациенти в проучването HIMALAYAS (FGCL-4592-063), които се дефинират като подлежащи на диализа в рамките на ≥ 2 седмици, но ≤ 4 месеца. Пациентите в проучванията SIERRAS (FGCL-4592-064) и ROCKIES (D5740C00002) включват както пациенти със постоянна зависимост от диализа (приблизително 80% до 90%), така и такива, които са временно зависими от диализа (приблизително 10% до 20%). Нивото на феритин трябва да е ≥ 100 ng/ml при всички пациенти. Всички пациенти се нуждаят от интравенозно или подкожно приложение на ESA за поне 8 седмици преди рандомизирането, с изключение на тези пациенти в проучването HIMALAYAS (FGCL-4592-063), което изключва пациенти, които са получавали всякакъв тип лечение с ESA в рамките на 12 седмици преди рандомизирането.

Лечението с роксадустат е следвало принципите на указанията за прилагане, както е описано в точка 4.2.

Демографските и всички други характеристики на изходното ниво в отделните проучвания са сравними между роксадустат и контролните групи. Медианата на възрастта при рандомизиране е 55 до 69 години, като между 16,6% и 31,1% са във възрастовия диапазон 65 – 74 години и между 6,8% и 35% са ≥ 75 години. Процентът на пациентите от женски пол варира от 40,5% до 60,7%. Най-често представените раси в проучванията са бели, чернокожи или афроамериканци и от азиатски произход. Най-честата етиология на ХБЗ е диабетната и хипертоничната нефропатия. Медианата на нивото на Hb варира от 8,60 до 10,78 g/dl. Приблизително 50 – 60% от пациентите NDD и 80 – 90% от пациентите DD са на желязо-заместителна терапия на изходното ниво.

Данните от седем проучвания фаза 3 са събрани в две отделни популации (три с пациенти, които не са на диализа и четири със зависими от диализа пациенти) (вж. таблица 4).

Пациентите от три плацебо контролирани проучвания, които са NDD (2 386 пациенти на роксадустат; 1 884 пациенти на плацебо) са включени в сборна група на пациентите NDD. Данните от проучването DOLOMITES фаза 3 с пациенти NDD, контролирано с ESA (1517-CL-0610; 323 пациенти на роксадустат и 293 пациенти на дарбепоедин алфа) не са включени в сборните анализи за пациентите NDD, тъй като това е единственото отворено, активно-контролирано проучване в популацията на пациенти NDD.

Пациентите от четири проучвания, контролирани с ESA, които са DD (2 354 пациенти на роксадустат; 2 360 пациенти на ESA [епоедин алфа и/или дарбепоедин алфа]) са включени в сборна група на пациенти DD. В рамките на сборната група на пациентите DD са създадени две подгрупи, при които са налице два различни вида условия за лечение:

- Пациентите в популацията на DD, които са на диализа повече от 2 седмици и по-малко от 4 месеца, са наречени: „временно зависими от диализа пациенти“ (сборна група на временно зависими от диализа), отразяват се условията на корекция на Hb.
- Пациентите в популацията на DD, които са на диализа след този праг от четири месеца, са наречени: „пациенти със постоянна зависимост от диализа“ (сборна група със постоянна зависимост от диализа), отразяват се условията на преминаване от ESA.

Таблица 4. Общ преглед на програмата за разработване на Роксадустат при анемия с ХБЗ фаза 3

Проучвания при пациенти NDD				
	Плацебо-контролирани проучвания (сборна група на NDD)			контролирани с ESA проучвания (дарбепоедин алфа)
Условия	Корекция на Hb			
Проучване	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Рандомизирани (роксадустат/компаратор)	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1384/1376)	616 (323/293)
Проучвания при пациенти DD				
	Контролирани с ESA проучвания (група на DD) (епоедин алфа или дарбепоедин алфа)			
Условия	Преминаване от ESA		Корекция на Hb	Преминаване от ESA и корекция на Hb
Проучване	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Рандомизирани (роксадустат/компаратор)	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1048/1053)

DD: зависими от диализа; ESA: стимулиращо еритропоеза средство; Hb: хемоглобин; NDD: не са на диализа.

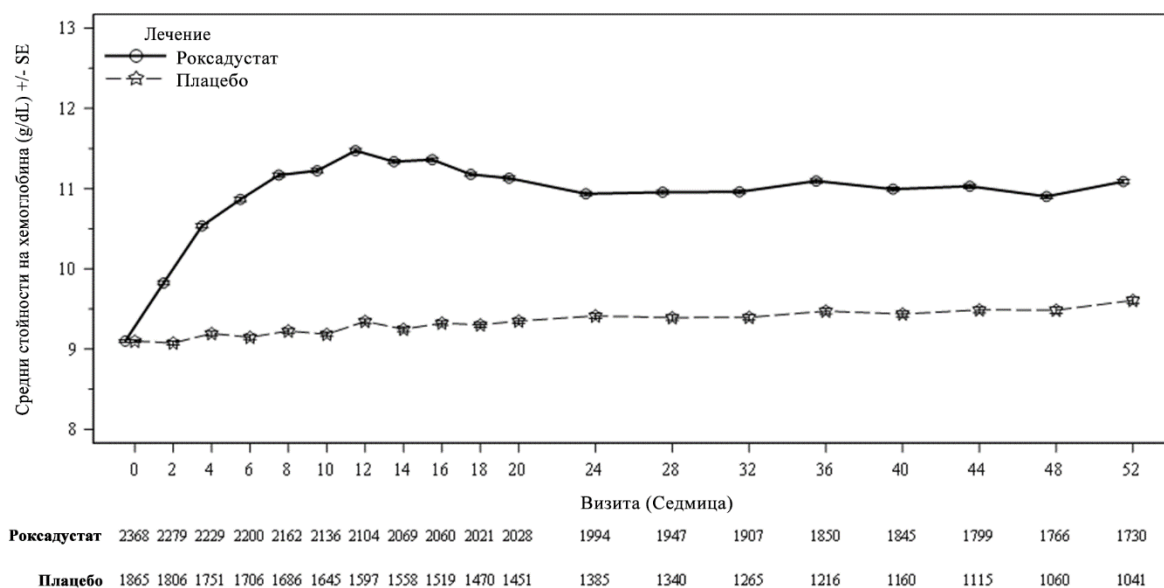
Пациенти с ХБЗ, NDD

Резултати за ефикасност

Ниво на Hb по време на лечението

В клинични проучвания роксадустат е ефективен за постигане и поддържане на прицелни нива на Hb (10–12 g/dl) при пациенти с иницирирана от ХБЗ анемия, които не са на диализа (вж. фигура 1).

Фигура 1. Средни нива (SE) на Hb (g/dl) във времето до седмица 52 (FAS); група на NDD (корекция на Hb)



FAS: Пълен набор за анализ; Hb: хемоглобин; NDD: не са на диализа; SE: стандартна грешка.

Основни крайни точки за ефикасност по отношение на нивата на Hb при пациенти с ХБЗ, NDD

При пациенти NDD, нуждаещи се от корекция на Hb за лечение на анемия, делът на пациентите, постигнали отговор по отношение на Hb през първите 24 седмици, е по-висок в групата на роксадустат (80,2%) в сравнение с плацебо (8,7%). Наблюдавано е статистически значимо увеличение на Hb от изходното ниво в рамките на 28 до 36 седмици в групата на роксадустат (1,91 g/dl) в сравнение с плацебо (0,14 g/dl) и долната граница на 95% доверителен интервал е над 1. В проучванията с пациенти NDD се постига увеличение на Hb с поне 1 g/dl с медиана на времето 4,1 седмици (вж. таблица 5).

В отвореното проучване DOLOMITES при пациенти NDD, контролирано с ESA (1517-CL-0610), делът на пациентите, постигнали отговор по отношение на Hb през първите 24 седмици, е неинфериорен в групата на роксадустат (89,5%) в сравнение с дарбепоедин алфа (78%) (вж. таблица 5).

Таблица 5. Основни крайни точки за ефикасност по отношение на нивата на Hb (NDD)

Популация	Пациенти с ХБЗ, NDD			
Условия	Корекция на Hb		Корекция на Hb	
Крайна точка/Параметър	Група на пациенти NDD (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Роксадустат n = 2 368	Плацебо n = 1 865	Роксадустат n = 286	Дарбепоегин алфа n = 273
Делът на пациентите, постигнали отговор по отношение на Hb ¹				
Респондери, n (%) [95% CI]	1 899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Разлика в дяловете [95% CI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Съотношение на шансовете [95% CI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
P-стойност	<0,0001		ND	
Промяна на Hb спрямо изходното ниво (g/dl) ²				
Средна промяна (SD) спрямо изходното ниво	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Средна (SD) CFB	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Средна стойност по метода на LS	1,91	0,14	1,85	1,84
Разлика в средната стойност по метода на LS [95% CI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
P-стойност	<0,0001		0,844	

CFB: промяна спрямо изходното ниво; CI: доверителен интервал; ХБЗ: хронично бъбречно заболяване; FAS: пълен набор за анализ; Hb: хемоглобин; LS: най-малките квадрати; ND: не е изследвано; NDD: не са на диализа; PPS: популация по протокола; SD: стандартно отклонение.

¹ Отговор по отношение на Hb в рамките на 24 седмици

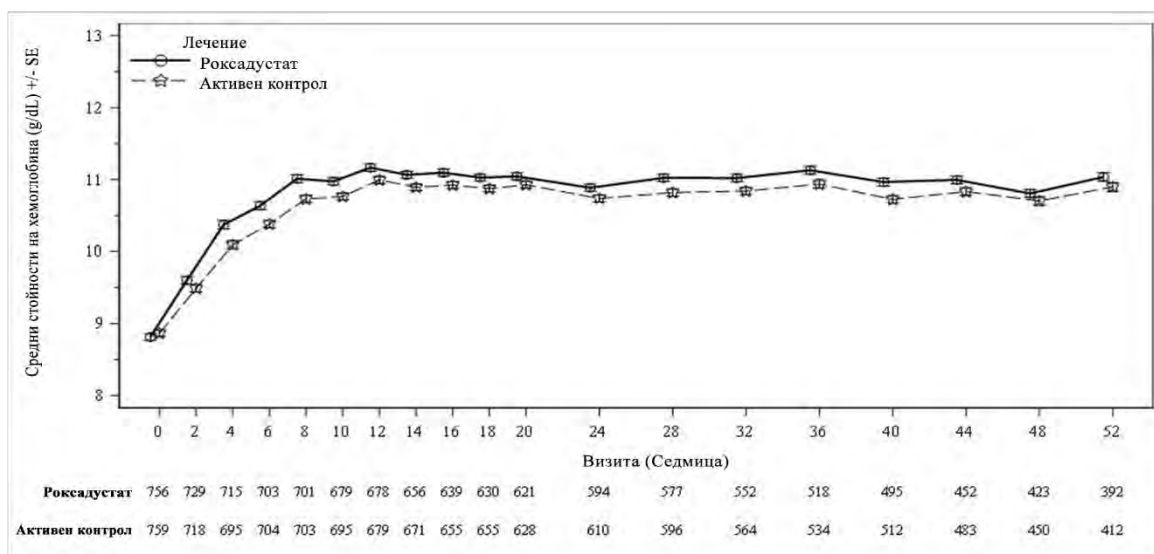
²Промяна на Hb спрямо изходното ниво през седмици 28 до 36.

Пациенти с ХБЗ, DD

Ниво на Hb по време на лечението

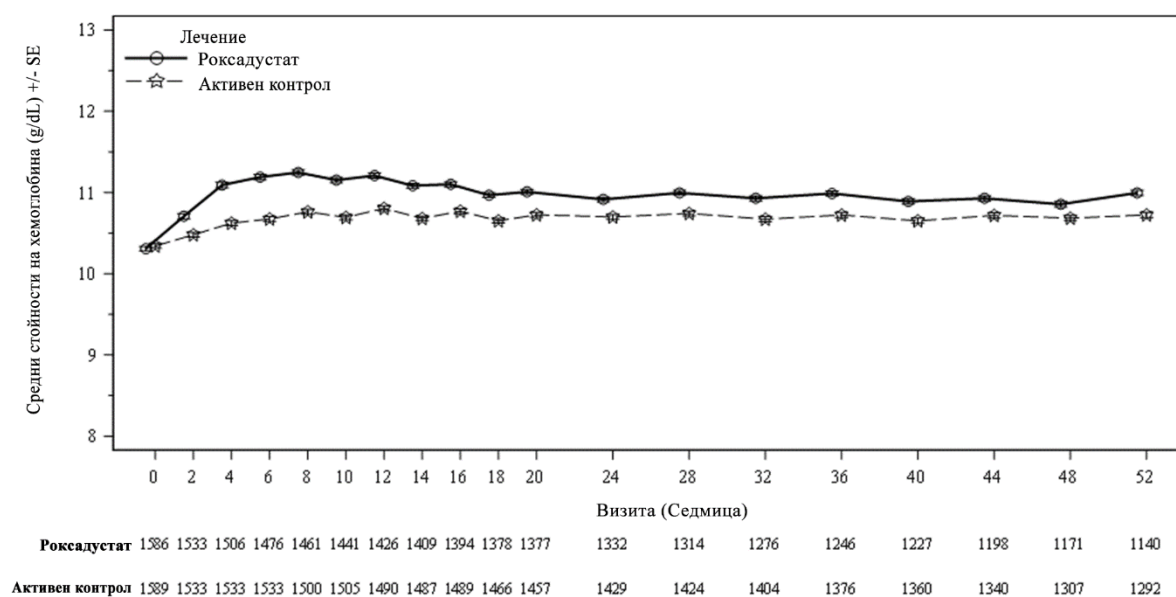
В клинични проучвания роксадустат е ефективен за постигане и поддържане на прицелни нива на Hb (10–12 g/dl) при пациенти с ХБЗ на диализа, независимо от предходното лечение с ESA (вж. фигури 2 и 3).

Фигура 2. Средни нива на (SE) Hb до седмица 52 (FAS); сборна подгрупа на пациенти DD (корекция на Hb)



DD: зависими от диализа; FAS: пълен набор за анализ; Hb: хемоглобин; ID: честота; SE: стандартна грешка.

Фигура 3. Средни нива на (SE) Hb (g/dl) във времето до седмица 52 (FAS); сборна подгрупа на пациенти постоянна DD (преминаване от ESA)



DD: зависими от диализа; ESA: стимулиращо еритропоезата средство; FAS: пълен набор за анализ; Hb: хемоглобин; SE: стандартна грешка.

Ключови крайни точки за ефикасност по отношение на нивата на Hb при пациенти с ХБЗ, DD
При пациенти DD, които се нуждаят от корекция на Hb за лечение на анемия, и такива, преминали от лечение с ESA, се наблюдава увеличение на Hb от изходното ниво до седмица 28 до 36 в групата на роксадустат; това увеличение е сравнимо с наблюдаваното в групата на ESA и е над предварително определената граница на неинфериорност от -0,75 g/dl. Делът на пациентите, които са постигнали отговор по отношение на Hb през първите 24 седмици, е сходен в рамената с роксадустат и ESA (вж. таблица 6).

Таблица 6. Основни крайни точки за ефикасност на нивата на Hb (DD)

Популация	Пациенти DD			
Условия	Корекция на Hb		Преминаване от ESA	
Крайна точка/ Параметър	Сборна група на временно зависими от диализа (FAS/PPS)		Сборна група със постоянна DD (PPS)	
	Роксадустат n = 756	ESA n = 759	Роксадустат n = 1 379	ESA n = 1 417
Промяна на Hb спрямо изходното ниво (g/dl)				
Средна промяна (SD) спрямо изходното ниво	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Средна (SD) CFB	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Средна стойност по метода на LS	2,17	1,89	0,58	0,28
Разлика в средната стойност по метода на LS [95% CI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
P-стойност	0,0013		<0,0001	
Дял на пациентите, постигнали отговор по отношение на Hb ^{1,2}				
Респондери, n (%) [95% CI]	453 (59,9) [56,3; 63,4]	452 (59,6) [56,0; 63,1]	978 (70,9) [68,4; 73,3]	959 (67,7) [65,2; 70,1]
Разлика в дяловете [95% CI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Съотношение на шансовете [95% CI]	ND		ND	
P-стойност	ND		ND	

CFB: промяна спрямо изходното ниво; CI: доверителен интервал; ХБЗ: хронично бъбречно заболяване; DD: зависими от диализа; ESA: стимулиращо еритропоезата средство; FAS: пълен набор за анализ; Hb: хемоглобин; ID: честота; LS: най-малките квадрати; ND: не е изследвано; PPS: популация, съгласно протокола; SD: стандартно отклонение.

¹Hb в рамките на прицелния диапазон от 10,0 до 12,0 g/dl през седмици 28 до 36, без получаване на спасителна терапия в рамките на 6 седмици преди и по време на този 8 седмичен период на оценка.

²Данните в сборната група на временно DD са анализирани само за седмици 28 до 52.

Спасителна терапия, трансфузия на червени кръвни клетки и интравенозно вливане на желязо
Ефектите от лечението с роксадустат върху използването на спасителна терапия, трансфузия на червени кръвни клетки и интравенозно вливане на желязо са представени в таблица 7 (пациенти NDD) и таблица 8 (пациенти DD). В клинични проучвания роксадустат намалява хепсидина (регулатор на метаболизма на желязото), намалява феритина, повишава серумното желязо, докато насищането с трансферин е стабилно, като всички те се оценяват с течение на времето като показатели за статуса на желязото.

Липопротеини с ниска плътност (LDL холестерол)

Ефектите от лечението с роксадустат върху LDL холестерола са представени в таблици 7 и 8. Наблюдава се намаляване на средните нива на LDL и липопротеините с висока плътност (HDL) при пациенти, лекувани с роксадустат, в сравнение с пациентите на плацебо или ESA. Ефектът върху LDL холестерола е по-изразен, което води до намаляване на съотношението LDL/HDL и се наблюдава независимо от употребата на статини.

Таблица 7. Други крайни точки за ефикасност: използване на спасителна терапия, ежемесечно интравенозно вливане на желязо и промяна от изходното ниво на LDL холестерол (NDD пациенти)

Популация	Пациенти с ХБЗ, NDD			
Интервенция	Корекция		Корекция	
Крайна точка/Параметър	Сборна група на пациенти NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Роксадустат n = 2 368	Плацебо n = 1 865	Роксадустат n = 322	Дарбепоетин алфа n = 292
Брой пациенти със спасителна терапия, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
i.v. желязо	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Коефициент на риска	0,19		ND	
95% CI	0,16; 0,23			
P-стойност	< 0,0001			
Брой пациенти с интравенозно вливане на желязо, n (%) ²	ND		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Коефициент на риска			0,45	
95% CI			0,26, (0,78)	
P-стойност			0,004	
Промяна от изходното ниво на LDL холестерола (mmol/l) до седмици 12 до 28 ³				

Таблица 7. Други крайни точки за ефикасност: използване на спасителна терапия, ежемесечно интравенозно вливане на желязо и промяна от изходното ниво на LDL холестерол (NDD пациенти)

Популация	Пациенти с ХБЗ, NDD			
Интервенция	Корекция		Корекция	
Крайна точка/Параметър	Сборна група на пациенти NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Роксадустат n = 2 368	Плацебо n = 1 865	Роксадустат n = 322	Дарбепоестин алфа n = 292
Анализ по модела ANCOVA				
Средна стойност по метода на LS	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95% CI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Разлика в средната стойности по метода на LS (R-компаратор)	-0,513		-0,403	
95% CI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
P-стойност	< 0,0001		< 0,001	

P-стойностите, представени за сборната група на пациенти NDD, са номинални p-стойности.

ANCOVA: анализ на ковариацията; CI: доверителен интервал; ESA: стимулиращо еритропоеза средство; FAS: пълен набор за анализ; IR: честота на заболяемост (на 100 пациентогодини в риск); i.v.: интравенозно; LDL: липопротеин с ниска плътност; LS: най-малките квадрати; ND: не е изследвано; NDD: не са на диализа; R: роксадустат; RBC: червени кръвни клетки;

¹Групата на пациенти NDD е анализирана за използване на спасителна терапия до седмица 52.

²През седмици 1– 36.

³Промяната от изходното ниво на LDL холестерола се оценява само до 24 седмица за проучване OLYMPUS (D5740C00001).

Таблица 8. Други крайни точки за ефикасност: използване на спасителна терапия, ежемесечно интравенозно вливане на желязо и промяна от изходното ниво на LDL холестерола (DD)

Популация	Зависими от диализа пациенти (DD) с ХБЗ			
Интервенция	Корекция		Преминаване	
Крайна точка/ Параметър	Сборна група на пациентите с ID (FAS)		Сборна група на пациенти със постоянна DD (FAS)	
	Роксадустат n = 756	ESA n = 759	Роксадустат n = 1 586	ESA n = 1 589
Средно месечно количество i.v. желязо през седмици 28 – 52 (mg)¹				
n	606	621	1414	1486
Средна (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Промяна от изходното ниво на LDL холестерола (mmol/l) до седмици 12 до 28				
Анализ по модела ANCOVA				
Средна стойност по метода на LS	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95% CI	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Разлика в средната стойност по метода на LS	-0,453		-0,373	
95% CI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
P-стойност	< 0,0001		< 0,0001	

P-стойностите, представени за сборните групи пациентите с ID и пациентите със постоянна DD, са номинални p-стойности.

ANCOVA: анализ на ковариацията; CI: доверителен интервал; ХБЗ: хронично бъбречно заболяване; DD: зависими от диализа; ESA: стимулиращо еритропоезата средство; FAS: пълен набор за анализ; ID: инцидентна нужда от диализа; i.v.: интравенозно; LDL: липопротеин с ниска плътност; LS: най-малките квадрати; R: роксадустат.

¹Времевият период за проучване PYRENEES (1517-CL-0613) е до седмица 36, а периодът за проучване ROCKIES (D5740C0002) е от седмица 36 до края на проучването.

По време на лечението при проучването с пациенти на диализа SIERRAS (FGCL-4592-064) значително по-малък дял от пациентите в групата на роксадустат са получили трансфузия на червени кръвни клетки в сравнение с групата на EPO-alfa (12,5% срещу 21,1%); численото намаление не е статистически значимо в проучването ROCKIES (D5740C00002) (9,8% срещу 13,2%).

Съобщени резултати от пациентите, които не са на диализа

В проучването DOLOMITES (1517-CL-0610) е установена неинфериорност на роксадустат спрямо дарбепоедин по отношение на SF-36 PF и SF-36 VT.

Съобщени резултати от пациентите, които са на диализа

В проучването PYRENEES (1517-CL-0613) е установена неинфериорност на роксадустат спрямо ESA по отношение на промените в SF-36 PF и SF-36 VT от изходното ниво до седмици 12 до 28.

Клинична безопасност

Метаанализ на сборни, потвърдени сърдечносъдови събития

При 8 984 пациенти е извършен метаанализ на потвърдени големи нежелани сърдечносъдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE; съставна от смъртност по всякакви причини [all-cause mortality, ACM], миокарден инфаркт, инсулт) и MACE+ (съставна от ACM,

миокарден инфаркт, инсулт и хоспитализация поради нестабилна стенокардия или застойна сърдечна недостатъчност) от програмата за проучвания във фаза 3.

Резултатите за MACE, MACE+ и ACM са представени за три набора от данни, като се използва сборен коефициент на риска (HR) и неговият 95% доверителен интервал (CI). Трите набора от данни включват:

- Сборен набор от данни при плацебо-контролиран дизайн за корекция на Hb при пациенти NDD [включва пациенти от проучвания OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) и ALPS (1517-CL-0608); вж. таблица 4]
- Сборен набор от данни при ESA-контролиран дизайн за корекция на Hb при пациенти NDD и пациенти ID-DD [включва пациенти от проучвания DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) и пациенти ID-DD от проучвания SIERRAS (FGCL-4592-064) и ROCKIES (D5740C00002); вж. таблица 4]
- Сборен набор от данни при ESA-контролиран дизайн за преминаване от ESA при пациенти DD [включва пациенти от проучване PYRENEES (1517-CL-0613) и пациенти със постоянна DD от проучвания ROCKIES (D5740C00002) и SIERRAS (FGCL-4592-064); вж. таблица 4]

MACE, MACE+ и ACM в набор данни с плацебо контролиран дизайн за корекция на Hb при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа

При пациенти NDD анализът за MACE, MACE+ и ACM от анализите на лечението включва всички данни от началото на лечението по проучването до 28 дни след края на проследяването на лечението. При анализите в хода на лечението се използва моделът на Сох, измерващ обратно-пропорционално вероятността за цензуриране (подход IPCW), който има за цел да коригира разликите във времето на проследяване между роксадустат и плацебо, включително идентифицираните фактори, допринасящи за повишен риск и ранно прекъсване, по-специално детерминанти на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) и Hb на изходно ниво и в хода на проследяването. Не се знае дали при този модел има някаква остатъчни смущаващи фактори. Коефициентът на риска (HR) за анализите на лечението са 1,26; 1,17 и 1,16 (вж. таблица 9). Анализите в популацията с намерение за лечение (ITT) включват всички данни от началото на лечението по проучването до края на последващото проследяване на безопасността. Анализът в ITT популацията е включен, за да илюстрира дисбаланса в разпределението на риска в полза на плацебо при анализа по време на лечението, въпреки че анализите в ITT обикновено демонстрират размиване на ефекта от лечението с лекарството по проучването и при тези анализи в ITT популацията, отклонения не могат да бъдат напълно изключени, особено ако е въведена спасителна терапия с ESA след прекратяване на лечението по проучването. HR са 1,10; 1,07 и 1,08, с горни граници на 95% CI съответно 1,27; 1,21 и 1,26.

Таблица 9. Сърдечносъдова безопасност и смъртност в сборната групата на пациенти NDD при плацебо-контролирана корекция на Hb

	MACE		MACE+		ACM	
	Роксадустат n = 2 386	Плацебо n = 1 884	Роксадустат n = 2 386	Плацебо n = 1 884	Роксадустат n = 2 386	Плацебо n = 1 884
По време на лечението						
Брой пациенти със събития (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (95% CI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Брой пациенти със събития (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (95% CI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: смъртност по всякакви причини; ACM е компонент на MACE/MACE+. CI: доверителен интервал; FAIR: коригирана честота на заболяемост при проследяването (брой пациенти със събитие/100 пациентогодини); HR: коефициент на риска; ITT: намерение за лечение; MACE: големи нежелани сърдечносъдови събития (смърт, нелетален миокарден инфаркт и/или инсулт); MACE+: големи нежелани сърдечносъдови събития, включително хоспитализация поради нестабилна стенокардия и/или застойна сърдечна недостатъчност.

MACE, MACE+ и ACM в набор от данни за корекция на Hb, контролирана чрез ESA при пациенти, които не са на диализа и при временно зависими от диализа пациенти, страдащи от ХБЗ

В условията на корекция на Hb при пациентите NDD и ID-DD, изходните характеристики и честотата на прекратяване на лечението са сравними между пациентите в сборните групи с роксадустат и сборните групи с ESA. В резултат от анализа на MACE, MACE+ и ACM, наблюдавани при лечението, е изчислен HR 0,79; 0,78 и 0,78, с горни граници на 95% CI от съответно 1,02; 0,98 и 1,05 (вж. таблица 10). Анализите по време на лечението не дават доказателства за повишен риск по отношение на сърдечносъдова безопасност или смъртност при роксадустат в сравнение с ESA при пациенти с ХБЗ, при които се налага корекция на Hb.

Таблица 10. Сърдечносъдова безопасност и смъртност в сборната група на корекция на Hb, - контролирана с ESA

	MACE		MACE+		ACM	
	Роксадустат n = 1 083	ESA n = 1 059	Роксадустат n = 1 083	ESA n = 1 059	Роксадустат n = 1 083	ESA n = 1 059
По време на лечението						
Брой пациенти със събития (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
IR	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (95% CI)	0,79 (0,61, 1,02)		0,78 (0,62, 0,98)		0,78 (0,57, 1,05)	

ACM: смъртност по всякакви причини; ACM е компонент на MACE/MACE+. CI: доверителен интервал; ESA: стимулиращо еритропоезата средство; HR: коефициент на риска; IR: Честота на заболяемост (брой пациенти със събитие/100 пациентогодини); MACE: големи нежелани сърдечносъдови събития (смърт, нелетален миокарден инфаркт и/или инсулт); MACE+: големи нежелани сърдечносъдови събития, включително хоспитализации за нестабилна стенокардия и/или застойна сърдечна недостатъчност.

MACE, MACE+ и ACM при условия на преминаване от ESA, контролирано чрез ESA при пациенти със постоянна DD, страдащи от ХБЗ

При пациентите със постоянна DD, преминаващи от ESA, резултатите от анализа на MACE, MACE+ и ACM, наблюдавани по време на лечението, показват HR 1,18; 1,03 и 1,23, с горни граници на 95% CI за HR от съответно 1,38; 1,19 и 1,49 (вж. таблица 11). Резултатите в таблица 11 трябва да се тълкуват с повишено внимание, тъй като пациентите, разпределени на роксадустат, са преминали от ESA в началото на проучването и въздействието на присъщия риск при преминаване към всяко ново лечение спрямо останалите на лечение със стабилизатор на НВ може да обърка наблюдаваните резултати и по този начин всяко сравнение на оценките на ефекта от лечението няма да може да бъде надеждно установено.

Таблица 11. Сърдечносъдова безопасност и смъртност при преминаване от ESA, контролирано от ESA, в сборната група на пациенти със постоянна DD

	MACE		MACE+		ACM	
	Роксадустат n = 1 594	ESA n = 1 594	Роксадустат n = 1 594	ESA n = 1 594	Роксадустат n = 1 594	ESA n = 1 594
По време на лечението						
Брой пациенти със събития (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
IR	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (95% CI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: смъртност по всякакви причини; ACM е компонент на MACE/MACE+; CI: доверителен интервал; ESA: стимулиращо еритропоезата средство; HR: коефициент на риска; IR: Честота на заболяемост (брой пациенти със събитие/100 пациентогодини); MACE: големи нежелани сърдечносъдови събития (смърт, нелетален миокарден инфаркт и/или инсулт); MACE+: големи нежелани сърдечносъдови събития, включително хоспитализация поради нестабилна стенокардия и/или застойна сърдечна недостатъчност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозицията на роксадустат в плазмата (площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и максималните плазмени концентрации (C_{max}) са пропорционални на дозата в рамките на препоръчителния терапевтичен дозов диапазон. При схема на прилагане три пъти седмично се достига стационарно състояние на плазмените концентрации на роксадустат в рамките на една седмица (3 дози) с минимално кумулиране. Фармакокинетиката на роксадустат не се променя с течение на времето.

Абсорбция

Максимални плазмени концентрации (C_{max}) обикновено се достигат 2 часа след прием на гладно.

Приемът на роксадустат с храна намалява C_{max} с 25%, но не променя AUC в сравнение със състоянието след прием на гладно. Следователно, роксадустат може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Роксадустат се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини (приблизително 99%), предимно с албумин. Съотношението кръв-плазма на роксадустат е 0,6. Привидният обем на разпределение в стационарно състояние е 24 l.

Биотрансформация

Въз основа на данни от *in vitro* изследвания, роксадустат е субстрат на ензимите CYP2C8 и UGT1A9, както и BCRP, OATP1B1, OAT1 и OAT3. Роксадустат не е субстрат на OATP1B3 или P-гр. Роксадустат се метаболизира предимно до хидроксироксадустат и роксадустат-О-глюкуронид. Непромененият роксадустат е основният циркулиращ компонент в човешката плазма; нито един от откриваемите метаболити в човешката плазма не съставлява

повече от 10% от общата експозиция на свързаните с лекарството вещества и не са наблюдавани специфични за човека метаболити.

Елиминиране

При пациенти с ХБЗ средният ефективен полуживот ($t_{1/2}$) на роксадустат е приблизително 15 часа.

Привидният общ телесен клирънс (CL/F) на роксадустат е 1,1 l/h при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, и 1,4 l/h при пациенти с ХБЗ на диализа. Роксадустат и неговите метаболити не се отстраняват в значима степен чрез хемодиализа.

При радиоизотопно маркиране, роксадустат е прилаган перорално при здрави участници, а средното възстановяване на радиоактивността е 96% (50% във фекалиите, 46% в урината). 28% от дозата се екскретира във фекалиите като непроменен роксадустат. По-малко от 2% от дозата се възстановяват в урината във вид на непроменен роксадустат.

Специални популации

Влияние на възрастта, пола, телесното тегло и расата

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на роксадустат въз основа на възраст (≥ 18), пол, раса, телесно тегло, бъбречна функция (eGFR) или статус по отношение на диализа при възрастни пациенти с анемия поради ХБЗ.

Хемодиализа

При зависими от диализа пациенти с ХБЗ не се наблюдават забележими разлики в стойностите на фармакокинетичните параметри, когато роксадустат се прилага 2 часа преди или 1 час след хемодиализа. Диализата е незначителна част от общия клирънс на роксадустат.

Чернодробно увреждане

След еднократна доза 100 mg роксадустат средната AUC на роксадустат е с 23% по-висока, а средната C_{max} е с 16% по-ниска при пациенти с умерено по тежест чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) и нормална бъбречна функция в сравнение с такива с нормална чернодробна и бъбречна функция. Пациенти с умерено по тежест чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) и нормална бъбречна функция показват увеличение на AUC_{inf} (+70%) на несвързания роксадустат в сравнение със здрави участници.

Фармакокинетиката на роксадустат при участници с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) не е проучена.

Лекарствени взаимодействия

Въз основа на данни от *in vitro* изследвания роксадустат е инхибитор на CYP2C8, BCRP, OATP1B1 и OAT3 (вж. точка 4.5). Фармакокинетиката на розиглитазон (умерено чувствителен субстрат на CYP2C8) не се повлиява от едновременното приложение на роксадустат.

Роксадустат може да бъде инхибитор на чревния, но не на чернодробния UGT1A1 и не показва инхибиране на други метаболизиращи CYP ензими или транспортери, нито индукция на CYP ензими при клинично значими концентрации. Няма клинично значим ефект от перорален прием на активен въглен или омепразол върху фармакокинетиката на роксадустат. Клопидогрел няма ефект върху експозицията на роксадустат при пациенти с ХБЗ.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно прилагане

В 26-седмичното проучване с периодично многократно прилагане при плъхове от породите Sprague-Dawley или Fisher, при плазмена концентрация на роксадустат приблизително 4 до 6 пъти над общата AUC при прием на максимална препоръчителна доза при хора (Maximum Recommended Human Dose, MRHD), са наблюдавани хистопатологични находки, включително валвулопатии на аортната и атриовентрикуларната клапа (A-V). Тези находки са налице при оцелели животни по време на прекратяването на проучването, както и при животни, чието

участие е прекратено по-рано поради смърт. Освен това находките не са напълно обратими, тъй като те са присъствали и при животните в края на 30-дневния период на възстановяване.

Прекалено увеличена фармакологична активност, водеща до прекомерна еритропоеза, е наблюдавана в проучвания за токсичност при многократно прилагане при здрави животни.

Хематологични промени, като намаление на броя на циркулиращите тромбоцити, както и увеличаване на активираното парциално тромбопластиново време и протромбиново време, са наблюдавани при плъхове при плазмена концентрация приблизително 2 пъти над общата AUC при прием на MRHD. Тромби са забелязани в костния мозък (системна експозиция приблизително 7 пъти над общата AUC при прием на MRHD при плъхове), бъбреците (системна експозиция приблизително 5 до 6 пъти над общата AUC при прием на MRHD при плъхове), белите дробове (системна експозиция приблизително 8 и 2 пъти над общата AUC при прием на MRHD съответно при плъхове и дългоопашати макаци) и сърцето (системна експозиция приблизително 4 до 6 пъти над общата AUC при прием на MRHD при плъхове).

Безопасност по отношение на мозъка

В 26-седмичното проучване с периодично многократно прилагане при плъхове от породата Sprague-Dawley, при едно животно със стойност на AUC приблизително 6 пъти над общата при прием на MRHD е наблюдавана хистологична находка на мозъчна некроза и глиоза. При плъхове от породата Fisher, лекувани за същото време, е наблюдавана мозъчна/хипокампадна некроза при общо четири животни при приблизително 3 до 5 пъти над общата AUC при прием на MRHD.

При дългоопашати макаци, при които периодично е прилаган роксадустат в продължение на 22 или 52 седмици, не се наблюдават подобни находки при системна експозиция до приблизително 2 пъти над общата AUC при прием на MRHD.

Канцерогенност и мутагенност

Роксадустат е показал отрицателен резултат при направен *in vitro* мутагенен тест на Ames, *in vitro* тест за хромозомни аберации в лимфоцитите от човешка периферна кръв и при *in vivo* микроядрен тест при мишки, с експозиция 40 пъти MRHD въз основа на еквивалентната за човек доза.

В проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове на животните е прилаган роксадустат с клинична схема на прилагане – три пъти седмично. Поради бързия клирънс на роксадустат при гризачи системната експозиция не е поддържана през целия период на прилагане. Поради това възможни нецелевы канцерогенни ефекти могат да бъдат подценени.

В 2-годишното проучване за канцерогенност при мишки се забелязва значително увеличение на честотата на белодробен бронхоалвеоларен карцином в групите с ниски и високи дози (системна експозиция приблизително 1 път и приблизително 3 пъти над общата AUC при прием на MRHD). Наблюдава се значително увеличение на фибросарком в подкожната тъкан при женски индивиди в групата с високи дози (системна експозиция приблизително 3 пъти над общата AUC при прием на MRHD).

В 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове е отбелязано значително увеличение на честотата на аденом на млечната жлеза при средно ниво на дозата (системна експозиция по-малка от 1 път над общата AUC при прием на MRHD). Находката обаче не е свързана с дозата и честотата на този тип тумор е по-ниска при най-високото тествано ниво на дозата (системна експозиция приблизително 2 пъти над общата AUC при прием на MRHD) и следователно не се счита за свързана с теста.

Подобни находки, наблюдавани в проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове не са наблюдавани в клиничните проучвания.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Роксадустат не е оказал влияние върху чифтосването или фертилитета при третирани мъжки или женски плъхове при приблизително 4 пъти над експозицията при хора при прием на MRHD. Въпреки това, при NOAEL (ниво без наблюдавани нежелани ефекти) при мъжки плъхове се наблюдава намаляване на теглото на епидидимите и семенните везикули (с течност) без ефекти върху мъжкия фертилитет. NOEL за всички находки, свързани с мъжките репродуктивни органи, е 1,6 пъти MRHD. При женски плъхове се наблюдава увеличение на броя на нежизнеспособните ембриони и постимплантационни загуби при това ниво на дозата в сравнение с контролните животни.

Резултатите от проучванията за репродуктивна токсичност токсичност за развитието при плъхове и зайци показват намаляване на средното телесно тегло на плода или малките, увеличение на средното тегло на плацентата, аборт и смъртни случаи при малките.

При бременни плъхове от породата Sprague-Dawley с прилаган ежедневно роксадустат в периода от имплантация до затварянето на твърдото небце (гестационни дни 7–17) се наблюдава намалено телесно тегло на плода и увеличени промени в скелета при приблизително 6 пъти над общата AUC при прием на MRHD. Роксадустат не е оказал влияние върху феталната преживяемост след имплантиране.

Бременни новозеландски зайци са получавали роксадустат ежедневно от гестационен ден 7 до ден 19 и на гестационен ден 29 е извършвано цезарово сечение. При прилагането на роксадустат при системни експозиции до приблизително 3 пъти над общата AUC при прием на MRHD не са установени ембриофетални находки. Въпреки това има един случай на аборт при приблизително 1 път над общата AUC при прием на MRHD и 2 случая на аборт при приблизително 3 пъти над общата AUC при прием на MRHD, женските, които са абортирали са със слабо телосложение.

В проучването за перинатално/постнатално развитие при плъхове от породата Sprague-Dawley на бременните женски е прилаган роксадустат ежедневно от 7-ия ден на бременността до 20-ия ден на лактацията. По време на периода на лактация, малките на женски, на които е прилаган роксадустат при приблизително 2 пъти над общата C_{max} при прием на MRHD, показват висока смъртност по време на периода преди отбиването и са умъртвявани след отбиването. При малките на женски, на които е прилаган роксадустат в дози, водещи до системна експозиция, приблизително 3 пъти по-голяма от експозицията при хора при прием на MRHD, се наблюдава значително намаляване на 21-дневната преживяемост след раждането (индекс на лактация) в сравнение с малките от контролните поколения.

В проучване с размяна на потомството най-силно изразените ефекти върху жизнеспособността на малките плъхове са отбелязани само при малките с експозиция на роксадустат след раждането, а жизнеспособността на малките, с експозиция на роксадустат до раждането, е по-ниска от тази на неекспонираните малки.

В проучването с размяна на потомството, при което малките от неекспонирани плъхове са хранени от женски, третирани с роксадустат (еквивалентна доза при хора, приблизително 2 пъти по-голяма от MRHD), е установено наличие на роксадустат в плазмата на малките, което показва преминаване на лекарството в млякото. Млякото на тези женски съдържа роксадустат. Малките, които са с експозиция на мляко, съдържащо роксадустат, показват по-нисък процент на преживяемост (85,1%) в сравнение с малките от неекспонирани женски, хранени от неекспонирани женски (98,5% преживяемост). Средното телесно тегло на оцелелите малки с експозиция на роксадустат през периода на лактация, също е по-малко от това на контролната група от малки (без експозиция *in utero* – без експозиция в млякото).

Сърдечносъдова безопасност

Фармакологично проучване за сърдечносъдова безопасност показва повишаване на сърдечната честота след еднократно приложение на 100 mg/kg роксадустат при маймуни. Не е наблюдавано влияние върху hERG или ЕКГ. Допълнителни фармакологични проучвания за безопасност при плъхове показват, че роксадустат намалява общото периферно съпротивление, последвано от рефлекторно увеличаване на сърдечната честота при приблизително шест пъти експозицията при прием на MRHD.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460 (i))

Кроскармелоза натрий (E468)

Повидон (E1201)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)

Талк (E553b)

Макрогол (E1521)

Allura Red AC алуминиев лак (E129)

Титанов диоксид (E171)

Лецитин (соя) (E322)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани блистери с единични дози от PVC/алуминий в картонени кутии.

Видове опаковки: 12 x 1 и 36 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12 x 1 филмирани таблетки
EU/1/21/1574/001-005

36 x 1 филмирани таблетки
EU/1/21/1574/006-010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 Август 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrenzo 20 mg филмирани таблетки
роксадустат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 20 mg роксадустат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, следи от соев лецитин и Allura Red AC алуминиев лак (E129).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

12 x 1 филмирани таблетки
36 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не дъвчете, не чупете и не разтрошавайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1574/001 12 филмирани таблетки
EU/1/21/1574/006 36 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

evrenzo 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrenzo 20 mg таблетки
roxadustat

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrenzo 50 mg филмирани таблетки
роксадустат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg роксадустат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, следи от соев лецитин и Allura Red AC алуминиев лак (E129).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

12 x 1 филмирани таблетки
36 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не дъвчете, не чупете и не разтрошавайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1574/002 12 филмирани таблетки
EU/1/21/1574/007 36 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

evrenzo 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrenzo 50 mg таблетки
roxadustat

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Astellas

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrenzo 70 mg филмирани таблетки
роксадустат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 70 mg роксадустат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, следи от соев лецитин и Allura Red AC алуминиев лак (E129).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

12 x 1 филмирани таблетки
36 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не дъвчете, не чупете и не разтрошавайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1574/003 12 филмирани таблетки
EU/1/21/1574/008 36 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

evrenzo 70 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrenzo 70 mg таблетки
roxadustat

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrenzo 100 mg филмирани таблетки
роксадустат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg роксадустат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, следи от соев лецитин и Allura Red AC алуминиев лак (E129).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

12 x 1 филмирани таблетки
36 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не дъвчете, не чупете и не разтрошавайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1574/004 12 филмирани таблетки
EU/1/21/1574/009 36 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

evrenzo 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrenzo 100 mg таблетки
roxadustat

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Astellas

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

Evrenzo 150 mg филмирани таблетки
роксадустат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 150 mg роксадустат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, следи от соев лецитин и Allura Red AC алуминиев лак (E129).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

12 x 1 филмирани таблетки
36 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не дъвчете, не чупете и не разтрошавайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1574/005 12 филмирани таблетки
EU/1/21/1574/010 36 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

evrenzo 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrenzo 150 mg таблетки
roxadustat

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Astellas

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Evrenzo 20 mg филмирани таблетки
Evrenzo 50 mg филмирани таблетки
Evrenzo 70 mg филмирани таблетки
Evrenzo 100 mg филмирани таблетки
Evrenzo 150 mg филмирани таблетки
роксадустат (roxadustat)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Evrenzo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Evrenzo
3. Как да приемате Evrenzo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Evrenzo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Evrenzo и за какво се използва

Какво представлява Evrenzo

Evrenzo е лекарство, което увеличава броя на червените кръвни клетки и нивото на хемоглобина в кръвта. То съдържа активното вещество роксадустат.

За какво се използва Evrenzo

Evrenzo се използва за лечение на възрастни със симптоматична анемия, която се появява при пациенти с хронично бъбречно заболяване. При анемия имате твърде малко червени кръвни клетки и нивото на хемоглобина Ви е твърде ниско. В резултат на това организъмът Ви може да не получава достатъчно кислород. Анемията може да е причина за симптоми като умора, слабост или задух.

Как действа Evrenzo

Роксадустат, активното вещество в Evrenzo, действа чрез повишаване на нивото на HIF, вещество в организма, което увеличава синтеза на червени кръвни клетки, когато нивата на кислород са ниски. Чрез повишаване на нивата на HIF, лекарството засилва синтеза на червени кръвни клетки и повишава нивата на хемоглобин (протеин в червените кръвни клетки, пренасящ кислород). Това подобрява снабдяването на организма Ви с кислород и може да намали симптомите на анемия.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Evrenzo

Не приемайте Evrenzo

- ако сте алергични към фъстъци или соя, не трябва да използвате това лекарство. Evrenzo съдържа соев лецитин;
- ако сте алергични към роксадустат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте в шестия месец от бременността и след него (също така е по-добре да избягвате употребата на това лекарство в началото на бременността – вижте точка Бременност);
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Evrenzo:

- ако имате епилепсия или някога сте имали гърчове или припадъци;
- ако имате признаци и симптоми на инфекция, които могат да включват повишена температура, изпотяване или студени тръпки, възпалено гърло, хрема, задух, чувство на слабост, обърканост, кашлица, повръщане, диария или болка в стомаха, чувство на парене при отделяне на урина, зачервена или болезнена кожа или рани по тялото;
- ако имате чернодробно нарушение.

Хроничните бъбречни заболявания и анемията могат да увеличат риска от сърдечносъдови инциденти и смърт. Лечението на анемията Ви е важно. Вашият лекар ще наблюдава нивата на хемоглобин при Вас и също така ще обмисли схемата на лечение, тъй като лечението на анемията и преминаването между различни видове лечение на анемия може също да има отрицателно въздействие върху състоянието на сърдечносъдовата Ви система.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт незабавно:

- ако получите кръвни съсиреци:
 - във вените на краката (дълбока венозна тромбоза, ДВТ), признаци на която могат да включват болка и/или подуване на краката, спазми или чувство на топлина в засегнатия крак;
 - в белите дробове (белодробна емболия, БЕ), признаците на която могат да включват внезапен задух, болка в гърдите (обикновено с влошаване при дишане), чувство на безпокойство, световъртеж, замайване или припадък; учестен пулс, кашлица (понякога с кръв);
 - в достъпа за хемодиализа (тромбоза на съдовия достъп), при което се появява запушване на съдовия достъп; признаците на това запушване могат да включват подуване, зачервяване, втвърдяване или удебеляване на кожата около достъпа, сълзене от мястото за достъп, липса на усещане за вибрация („потрепване“) над зоната за достъп;
- ако имате гърч (конвулсия или припадък) или възможни предупредителни признаци, че може да възникне такъв, като главоболие, раздразнителност, страх, обърканост или необичайни чувства;
- ако имате признаци и симптоми на инфекция, които включват повишена температура, изпотяване или студени тръпки, възпалено гърло, хрема, задух, чувство на слабост или примаяване, объркване, кашлица, повръщане, диария или болка в стомаха, чувство на парене при отделяне на урина, зачервена или болезнена кожа или рани по тялото;
- ако имате признаци и симптоми на инсулт (мозъчносъдов инцидент), които включват внезапна слабост или изтръпване на лицето, ръка или крак, особено от едната страна на тялото, внезапна обърканост, затруднения в говора или разбирането, внезапни проблеми със зрението с едното или двете очи, силно главоболие, загуба на съзнание или припадък, гърчове (конвулсии), загуба на координация, загуба на равновесие.

Неправилната употреба може да доведе до увеличаване на броя на кръвните клетки и следователно да съгъсти кръвта. Това може да причини животозастрашаващи проблеми със сърцето или кръвоносните съдове.

Деца и юноши

Не давайте Evrenzo на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като няма достатъчно информация за употребата му в тази възрастова група.

Други лекарства и Evrenzo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Evrenzo може да повлияе на начина, по който действат тези лекарства или тези лекарства могат да повлияят на действието на Evrenzo.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако сте приели или приемате някое от следните лекарства:

- лекарства за намаляване на нивата на фосфати в кръвта (наречени фосфат-свързващи вещества) или други лекарства или добавки, които съдържат калций, желязо, магнезий или алуминий (наречени многовалентни катиони), като севеламеров карбонат или калциев ацетат. Трябва да приемате Evrenzo поне 1 час след тези лекарства или добавки. В противен случай роксадустат няма да се усвои правилно от организма Ви;
- лекарство за лечение на подагра, наречено пробенецид;
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола, като симвастатин, аторвастатин или розувастатин (наричани още „статици“) или гемфиброзил;
- други лекарства, използвани за лечение на анемия, като стимулиращи еритропоезата средства (ESAs).

Ако приемате регулярно някое от тези лекарства, Вашият лекар може да го смени и да Ви предпише друго лекарство по време на лечението с Evrenzo.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, свържете се с Вашия лекар.

Evrenzo може да навреди на бебето преди да се роди. Evrenzo не се препоръчва през първите 6 месеца от бременността и не трябва да се приема през последните 3 месеца от бременността. Жените с детероден потенциал, приемащи Evrenzo, трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението с Evrenzo, както и най-малко една седмица след последната доза Evrenzo. Ако използвате хормонален контрацептив, трябва да използвате и бариерен метод, като презерватив или диафрагма.

Не кърмете, ако сте на лечение с Evrenzo. Не е известно дали Evrenzo преминава в кърмата и дали това би могло да навреди на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да повлияе на способността Ви за шофиране или работа с машини. Има вероятност от поява на гърчове като нежелана реакция (вж. точка 4).

Evrenzo съдържа лактоза, соев лецитин и Allura Red AC алуминиев лак

Evrenzo съдържа захар (лактоза), следи от фъстъци и соя (соев лецитин) и азобагрило (Allura Red AC алуминиев лак). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или сте алергични към фъстъци, соя или азобагрила, свържете се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Evrenzo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви каже каква доза Evrenzo да приемате.

Вашият лекар ще проверява редовно нивата на хемоглобина Ви и ще увеличава или намалява дозата Ви въз основа на нивата на хемоглобина.

Evrenzo се приема през устата във вид на таблетки.

Прием на Evrenzo

- Приемайте Вашата доза Evrenzo три пъти седмично, освен ако Вашият лекар не Ви е казал друго.
- Никога не приемайте Evrenzo в последователни дни.
- Приемайте Evrenzo в едни и същи дни от седмицата всяка седмица.
- Evrenzo може да се приема с храна или между храненията.
- Поглъщайте таблетките цели.
- Не дъвчете, не чупете и не разтрошавайте таблетките.

Приемайте Evrenzo поне 1 час след като сте приели лекарства за намаляване на нивата на фосфати в кръвта (наречени фосфат-свързващи вещества) или други лекарства или добавки, които съдържат калций, желязо, магнезий или алуминий (наречени многовалентни катиони).

Схема на прилагане

Схемата на прилагане е 3 пъти седмично

Evrenzo се предлага в блистери, съдържаща лекарство за 4 седмици (12 таблетки), разделена на 4 реда. Всеки ред съдържа лекарство за 1 седмица (3 таблетки). Уверете се, че през всяка седмица приемате таблетките от един и същи ред.

Вашата доза може да варира от 20 mg три пъти седмично до максимум 400 mg три пъти седмично.

Различна честота на прилагане

В изключителни случаи (въз основа на нивата на хемоглобина), Вашият лекар може да реши да намали дозата Ви Evrenzo до 20 mg два пъти или веднъж седмично. В този случай Вашият лекар ще Ви обясни през кои дни от седмицата трябва да приемате дозата си.

Повече от 1 таблетка, необходима за компенсиране на доза

В повечето случаи ще Ви е необходим 1 блистер на месец. Ако за лечението Ви са необходими повече от 1 блистер, ще трябва да приемате по една таблетка от всеки блистер на всеки ден за прием. Вашият лекар ще Ви обясни кога и колко таблетки да приемате.

Вашият лекар ще следи нивото на хемоглобина и е възможно временно да прекъсне лечението Ви, ако нивото на хемоглобина стане твърде високо. Не започвайте лечението отново, докато Вашият лекар не Ви каже. Вашият лекар ще Ви каже каква доза Evrenzo да приемате и кога да започнете да я приемате отново.

Ако сте приели повече от необходимата доза Evrenzo

Ако приемете повече таблетки или по-висока доза, отколкото трябва, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Evrenzo

- Никога не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза;

- Ако остават повече от 24 часа (1 ден) преди следващата планирана доза, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро като вземете следващата доза на следващия планиран ден;
- Ако остават по-малко от 24 часа (1 ден) преди следващата планирана доза: пропуснете пропуснатата доза и вземете следващата доза на следващия планиран ден.

Ако сте спрели приема на Evrenzo

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои възможни нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите някоя от следните:

- кръвен съсирек във вените на краката (дълбока венозна тромбоза или ДВТ) (може да засегне до 1 на 10 души);
- кръвен съсирек в белите дробове (белодробна емболия) (може да засегне до 1 на 100 души);
- кръвен съсирек в достъпа за хемодиализа (тромбоза на съдовия достъп), води до затваряне на съдовия достъп или той може да спре да работи, ако използвате фистула или присадка за диализен достъп (може да засегне повече от 1 на 10 души);
- инсулт (мозъчносъдов инцидент) (може да засегне до 1 на 100 души);
- ниски нива на тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения) (може да засегнат до 1 на 10 души), които могат да се проявят като необясними синини или обрив от малки червени петна, появяващи се по кожата (наречени петехии), продължително кървене от порязвания на кожата, кървене от венците или носа, кръв в урината или изпражненията, кръвоизливи в бялата част на очите Ви;
- гърчове и предупредителни признаци за настъпването на такива (конвулсии или припадъци) (могат да засегнат до 1 на 10 души);
- сепсис, сериозна или в редки случаи животозастрашаваща инфекция (може да засегне до 1 на 10 души);
- зачервяване и отделяне на участъци от кожата, обхващащи по-голяма площ от тялото, което може да бъде сърбящо или болезнено (ексфолиативен дерматит) (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

Други възможни нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишено количество калий;
- високо кръвно налягане (хипертония);
- гадене;
- диария;
- подуване поради задържане на течности в крайниците (периферен оток).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- проблеми със съня (безсъние);
- главоболие;
- повръщане;
- запек
- ниски нива на тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- повишени стойности на билирубин в кръвта Ви.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- намалена функция на щитовидната жлеза
- повишени нива на мед в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Evrenzo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/ EXP:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Evrenzo

Evrenzo 20 mg:

- Активното вещество е роксадустат. Всяка таблетка съдържа 20 mg роксадустат

Evrenzo 50 mg:

- Активното вещество е роксадустат. Всяка таблетка съдържа 50 mg роксадустат.

Evrenzo 70 mg:

- Активното вещество е роксадустат. Всяка таблетка съдържа 70 mg роксадустат.

Evrenzo 100 mg:

- Активното вещество е роксадустат. Всяка таблетка съдържа 100 mg роксадустат.

Evrenzo 150 mg:

- Активното вещество е роксадустат. Всяка таблетка съдържа 150 mg роксадустат.

Другите съставки са:

- ядро на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий (E468), повидон (E1201), магнезиев стеарат (E470b).
- филмово покритие: поли(винилов алкохол) (E1203), талк (E553b), макрогол (E1521), Allura Red AC алуминиев лак (E129), титанов диоксид (E171), лецитин (соля) (E322).

Как изглежда Evrenzo и какво съдържа опаковката

Evrenzo 20 mg са червени, овални, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „20“ от едната страна.

Evrenzo 50 mg са червени, овални, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „50“ от едната страна.

Evrenzo 70 mg са червени, кръгли, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „70“ от едната страна.

Evrenzo 100 mg са червени, овални, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „100“ от едната страна.

Evrenzo 150 mg са червени, филмирани таблетки с формата на бадем, с вдлъбнато релефно означение „150“ от едната страна.

Evrenzo е наличен в перфорирани блистери с единични дози от PVC/алуминий в опаковки, съдържащи 12 x 1 филмирани таблетки и 36 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Нидерландия

Производител

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: +385 1670 0102

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 14011400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за роксадустат, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за исхемичните съдови заболявания на централната нервна система от клинични изпитвания, литературата, спонтанни съобщения, включващи случаи с тясна времева връзка, отшумяване на реакцията след преустановяване на приложението на лекарството и появата ѝ отново при повторното му приложение и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между роксадустат и мозъчен инфаркт най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи роксадустат, трябва да бъде съответно изменена. Освен това, въз основа на изразените от притежателя на разрешението за употреба опасения, че настоящата информация в листовката за пациента относно тромбоцитопения може да създаде впечатление, че изброените в точка 4 симптоми могат да засегнат до 1 на 10 души, PRAC заключи, че продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи роксадустат, трябва да бъде променена, за да се избегне това погрешно тълкуване.

След като разгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за роксадустат СМНР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) роксадустат е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СМНР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.