

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evrenzo 20 mg comprimate filmate
Evrenzo 50 mg comprimate filmate
Evrenzo 70 mg comprimate filmate
Evrenzo 100 mg comprimate filmate
Evrenzo 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Evrenzo 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține roxadustat 20 mg.

Evrenzo 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține roxadustat 50 mg.

Evrenzo 70 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține roxadustat 70 mg.

Evrenzo 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține roxadustat 100 mg.

Evrenzo 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține roxadustat 150 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 20 mg conține lactoză 40,5 mg, lac de aluminiu roșu Allura AC 0,9 mg și lecitină din soia 0,21 mg.

Fiecare comprimat filmat de 50 mg conține lactoză 101,2 mg, lac de aluminiu roșu Allura AC 1,7 mg și lecitină din soia 0,39 mg.

Fiecare comprimat filmat de 70 mg conține lactoză 141,6 mg, lac de aluminiu roșu Allura AC 2,1 mg și lecitină din soia 0,47 mg.

Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține lactoză 202,4 mg, lac de aluminiu roșu Allura AC 2,8 mg și lecitină din soia 0,63 mg.

Fiecare comprimat filmat de 150 mg conține lactoză 303,5 mg, lac de aluminiu roșu Allura AC 3,7 mg și lecitină din soia 0,84 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

Evrenzo 20 mg comprimate

Comprimate ovale (aproximativ 8 mm × 4 mm), de culoare roșie, marcat cu „20” pe o parte.

Evrenzo 50 mg comprimate

Comprimate ovale (aproximativ 11 mm × 6 mm), de culoare roșie, marcat cu „50” pe o parte.

Evrenzo 70 mg comprimate

Comprimate rotunde (aproximativ 9 mm), de culoare roșie, marcat cu „70” pe o parte.

Evrenzo 100 mg comprimate

Comprimate ovale (aproximativ 14 mm × 7 mm), de culoare roșie, marcat cu „100” pe o parte.

Evrenzo 150 mg comprimate

Comprimate în formă de migdală (aproximativ 14 mm × 9 mm), de culoare roșie, marcat cu „150” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Evrenzo este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie simptomatică secundară bolii cronice de rinichi (BCR).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu roxadustat trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea anemiei. Toate celelalte cauze ale anemiei trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului cu Evrenzo și când se decide creșterea dozei.

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și complicațiile generale ale bolii; este necesară evaluarea de către un medic a evoluției clinice și a stării individuale a fiecărui pacient. Pe lângă prezența simptomelor de anemie, criteriile precum rata scăderii concentrației de hemoglobină (Hb), răspunsul anterior la tratamentul cu fier și riscul necesității unei transfuzii de eritrocite (RBC) pot fi relevante pentru evaluarea evoluției clinice și a stării individuale a fiecărui pacient.

Doze

Doza adecvată de roxadustat trebuie luată pe cale orală de trei ori pe săptămână și nu în zile consecutive.

Doza trebuie individualizată pentru a obține și menține nivelurile țintă de Hb de 10 până la 12 g/dl conform descrierii de mai jos.

Tratamentul cu roxadustat nu trebuie continuat după perioada de 24 de săptămâni de terapie dacă nu se observă creșteri semnificative din punct de vedere clinic ale nivelurilor de Hb. Înainte de a reîncepe administrarea Evrenzo, trebuie identificate și tratate posibilele cauze alternative ale răspunsului inadecvat.

Doza inițială la începerea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului, trebuie asigurate rezervele adecvate de fier.

Pacienți cărora nu li se administrează în prezent un agent stimulator al eritropoiezei (ASE)

Pentru pacienții care încep tratamentul pentru anemie și cărora nu li s-a administrat anterior un ASE, doza inițială recomandată de roxadustat este de 70 mg de trei ori pe săptămână la pacienții cu o greutate mai mică de 100 kg și de 100 mg de trei ori pe săptămână la pacienții cu o greutate de cel puțin 100 kg.

Pacienții care schimbă tratamentul de la ASE

Pacienții cărora li se administrează în prezent un ASE pot face conversia la roxadustat, cu toate acestea, conversia pacienților dializați care sunt stabili sub un tratament cu ASE trebuie luată în considerare numai în baza unui motiv clinic bine întemeiat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Conversia pacienților nedializați care sunt stabili sub un tratament cu ASE nu a fost investigată. Decizia de a administra acestor pacienți roxadustat trebuie să se bazeze pe o evaluare beneficiu-risc pentru fiecare pacient în parte.

Doza inițială recomandată de roxadustat se bazează pe doza medie de ASE prescrisă în cele 4 săptămâni anterioare conversiei (vezi Tabelul 1). Prima doză de roxadustat trebuie să înlocuiască următoarea doză programată de ASE administrat în prezent.

Tabelul 1. Dozele inițiale de roxadustat care trebuie luate de trei ori pe săptămână de către pacienții care fac conversia de la un ASE

Doza de darbepoetină alfa administrată intravenos sau subcutanat (micrograme/săptămână)	Doza de epoetină administrată intravenos sau subcutanat (UI/săptămână)	Doza de metoxi-polietilenglicol epoetină beta administrată intravenos sau subcutanat (micrograme/lunar)	Doza de roxadustat (miligrame de trei ori pe săptămână)
Mai puțin de 25	Mai puțin de 5000	Mai puțin de 80	70
25 până la mai puțin de 40	5000 până la 8000	80 până la și inclusiv 120	100
40 până la și inclusiv 80	Mai mult de 8000 până la și inclusiv 16000	Mai mult de 120 până la și inclusiv 200	150
Mai mult de 80	Mai mult de 16000	Mai mult de 200	200

ASE: agent stimulator al eritropoiezei

Ajustarea dozei și monitorizarea Hb

Doza individualizată de întreținere variază de la 20 mg până la 400 mg, de trei ori pe săptămână (vezi pct. *doza maximă recomandată*). Nivelurile de Hb trebuie monitorizate la fiecare două săptămâni până la atingerea nivelului țintă de Hb de 10 până la 12 g/dl și stabilizarea la acest nivel, și la fiecare 4 săptămâni după aceea sau conform indicațiilor clinice.

Doza de roxadustat poate fi ajustată treptat, crescând sau reducând doza față de doza inițială, la 4 săptămâni după începerea tratamentului, și la fiecare 4 săptămâni după aceea, cu excepția cazului în care Hb crește cu mai mult de 2 g/dl, caz în care doza va fi redusă imediat cu o treaptă. Atunci când se ajustează doza de roxadustat, se ia în considerare nivelul curent de Hb și dinamica nivelului de Hb pe parcursul ultimelor 4 săptămâni și se urmează pașii de ajustare a dozei conform algoritmului de ajustare a dozei descris în Tabelul 2.

Ajustările treptate ale dozei, crescând sau reducând doza, trebuie să respecte ordinea dozelor disponibile:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (doar pentru pacienții dializați cu BCR).

Tabelul 2. Reguli referitoare la ajustarea dozei

Dinamica Hb pe parcursul celor 4 săptămâni anterioare*	Nivelul curent de Hb (g/dl):			
	Mai mică de 10,5	10,5 până la 11,9	12,0 până la 12,9	13,0 sau mai mare
Rată de creștere de peste +1,0 g/dl	Nicio schimbare	Reduceți doza cu o treaptă	Reduceți doza cu o treaptă	Înterupeți dozarea, monitorizați nivelul de Hb și reluați dozarea atunci când Hb este sub 12,0 g/dl, la o doză redusă cu două trepte
Rată de creștere între -1,0 și +1,0 g/dl	Creșteți doza cu o treaptă	Nicio schimbare	Reduceți doza cu o treaptă	
Rată de creștere de mai puțin de -1,0 g/dl	Creșteți doza cu o treaptă	Creșteți doza cu o treaptă	Nicio schimbare	

Doza de roxadustat nu trebuie să fie ajustată mai frecvent de o dată la fiecare 4 săptămâni, cu excepția cazului în care Hb crește cu mai mult de 2 g/dl în orice moment pe parcursul unei perioade de 4 săptămâni, caz în care doza va fi redusă imediat cu o treaptă.

*Dinamica hemoglobinei (Hb) în cele 4 săptămâni anterioare = (valoarea curentă a Hb) – (valoarea anterioară a Hb, măsurată cu 4 săptămâni înainte).

Dacă este necesară reducerea suplimentară a dozei pentru un pacient căruia deja i se administrează cea mai mică doză (20 mg de trei ori pe săptămână), nu reduceți doza de 20 mg prin ruperea comprimatului, ci reduceți frecvența administrării dozei la de două ori pe săptămână. Dacă este necesară în continuare o reducere a dozei, frecvența de administrare a dozei poate fi redusă în continuare la o dată pe săptămână.

Doza de întreținere

După stabilizarea la nivelurile țintă de Hb, între 10 și 12 g/dl, nivelurile de Hb trebuie monitorizate în continuare cu regularitate și trebuie respectate regulile de ajustare a dozei (vezi Tabelul 2).

Pacienții care încep dializa în timpul tratamentului cu roxadustat

Nu este necesară nicio ajustare specifică a dozei la pacienții cu BCR care încep dializa în timpul tratamentului cu roxadustat. Trebuie să se respecte regulile obișnuite de ajustare a dozei (vezi Tabelul 2).

Tratamentul concomitent cu roxadustat și inductori sau inhibitori

La inițierea sau întreruperea tratamentului concomitent cu inhibitori puternici (de exemplu, gemfibrozil) sau inductori (de exemplu, rifampicină) ai CYP2C8 sau cu inhibitori (de exemplu, probenecid) ai UGT1A9: nivelurile de Hb trebuie monitorizate cu regularitate și trebuie respectate regulile de ajustare a dozei (vezi Tabelul 2; vezi și pct. 4.5 și pct. 5.2).

Doza maximă recomandată

La pacienții nedializați nu se depășește o doză de roxadustat de 3 mg/kg corp sau 300 mg de trei ori pe săptămână, oricare dintre cele două valori este mai mică.

La pacienții dializați nu se depășește o doză de roxadustat de 3 mg/kg corp sau 400 mg de trei ori pe săptămână, oricare dintre cele două valori este mai mică.

Omiterea unei doze

Dacă a fost omisă o doză și a rămas mai mult de 1 zi până la următoarea doză programată, doza omisă trebuie luată cât mai curând posibil. Dacă a rămas mai puțin de o zi până la următoarea doză programată, doza omisă nu mai trebuie luată, iar doza următoare trebuie luată în următoarea zi programată. În ambele cazuri, calendarul obișnuit de dozare trebuie reluat după aceea.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Se recomandă precauție atunci când se prescrie roxadustat pacienților cu insuficiență hepatică moderată. Doza inițială trebuie să fie redusă la jumătate sau la un nivel al dozei care este cel mai apropiat de jumătate din doza inițială la începerea tratamentului la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). Nu se recomandă utilizarea Evrenzo la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), deoarece siguranța și eficacitatea acestuia nu au fost evaluate pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea roxadustat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele filmate Evrenzo trebuie administrate oral, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, rupte sau zdrobite, din cauza absenței datelor clinice în aceste condiții și pentru a proteja împotriva fotodegradării nucleului sensibil la lumină al comprimatului.

Comprimatele trebuie luate la cel puțin 1 oră după administrarea de chelatori de fosfat (cu excepția lantanului) sau alte medicamente care conțin cationi multivalenți precum calciul, fierul, magneziul sau aluminiul (vezi pct. 4.5 și pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Evrenzo este contraindicat în următoarele condiții:

- Hipersensibilitate la substanța activă, arahide, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrul trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul cardiovascular și de mortalitate

În general, riscul cardiovascular și de mortalitate asociat tratamentului cu roxadustat a fost estimat ca fiind comparabil cu riscul cardiovascular și de mortalitate asociat tratamentului cu ASE, pe baza datelor obținute din comparația directă a celor două tratamente (vezi pct. 5.1). Având în vedere faptul că, în cazul pacienților nedializați cu anemie secundară BCR, riscul nu a putut fi estimat la un grad de încredere suficient comparativ cu placebo, decizia de a administra acestor pacienți roxadustat trebuie să se bazeze pe o analiză similară celor făcute înainte de administrarea tratamentului cu ASE. În plus, au fost identificați mai mulți factori contributivi care ar putea impune acest risc, inclusiv absența răspunsului la tratament și conversia pacienților dializați stabili sub tratament cu ASE (vezi pct. 4.2 și 5.1). În cazul absenței răspunsului, tratamentul cu roxadustat nu trebuie continuat după 24 de săptămâni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.2). Conversia pacienților dializați care sunt stabili sub un tratament cu ASE trebuie luată în considerare numai în baza unui motiv clinic bine întemeiat (vezi pct. 4.2). Pentru pacienții stabili sub un tratament cu ASE, cu anemie secundară BCR și nedializați, riscul nu a putut fi evaluat deoarece acești pacienți nu au fost studiați. Decizia de a administra acestor pacienți roxadustat trebuie să se bazeze pe o evaluare beneficiu-risc pentru fiecare pacient în parte.

Evenimente trombotice vasculare

Riscul raportat de evenimente trombotice vasculare (ETV) trebuie evaluat cu atenție în raport cu beneficiile care ar putea rezulta din tratamentul cu roxadustat, în special la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru ETV, incluzând obezitate și ETV în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] și embolie pulmonară [EP]). În rândul pacienților din studiile clinice, tromboza

venoasă profundă a fost raportată frecvent, iar embolia pulmonară mai puțin frecvent. Majoritatea evenimentelor de TVP și EP au fost grave.

Tromboza de acces vascular (TAV) a fost raportată ca foarte frecventă în studiile clinice în rândul pacienților dializați cu BCR (vezi pct. 4.8).

La pacienții dializați cu BCR, cea mai mare incidență a TAV la pacienții cărora li s-a administrat roxadustat a fost înregistrată în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului, la valori ale Hb mai mari de 12 g/dl și cu o creștere a Hb mai mare de 2 g/dl pe parcursul a 4 săptămâni. Se recomandă monitorizarea nivelurilor de Hb și ajustarea dozei folosind regulile de ajustare a dozelor (vezi Tabelul 2) pentru a evita nivelurile de Hb mai mari de 12 g/dl și o creștere de peste 2 g/dl a Hb pe parcursul a 4 săptămâni.

Pacienții cu semne și simptome ale ETV trebuie evaluați cu promptitudine și tratați în conformitate cu standardul de îngrijire. Decizia de a întrerupe sau opri tratamentul trebuie să se bazeze pe o evaluare beneficiu-risc pentru fiecare pacient în parte.

Crize convulsive

Crizele convulsive au fost frecvent raportate în studiile clinice la pacienții cărora li s-a administrat roxadustat (vezi pct. 4.8). Roxadustat trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de crize convulsive (convulsii sau atacuri), epilepsie sau afecțiuni medicale asociate unei predispoziții pentru activități convulsive, precum infecțiile sistemului nervos central (SNC). Decizia de a întrerupe sau opri tratamentul trebuie să se bazeze pe o evaluare beneficiu-risc pentru fiecare pacient în parte.

Infecții grave

Cel mai frecvent raportate infecții grave au fost pneumonia și infecțiile de tract urinar. Pacienții cu semne și simptome ale unei infecții trebuie evaluați cu promptitudine și tratați în conformitate cu standardul de îngrijire.

Sepsis

Sepsisul a fost una dintre infecțiile grave raportate cel mai frecvent și a inclus evenimente letale. Pacienții cu semne și simptome de sepsis (de exemplu, o infecție care se extinde în întreg organismul, însoțită de tensiune arterială scăzută și potențial de insuficiență de organ) trebuie evaluați cu promptitudine și tratați în conformitate cu standardul de îngrijire.

Hipotiroidism secundar

Au fost raportate cazuri de hipotiroidism secundar la utilizarea roxadustat (vezi pct. 4.8). Aceste reacții au fost reversibile după întreruperea tratamentului cu roxadustat. Se recomandă monitorizarea funcției tiroidiene conform recomandărilor clinice.

Răspuns inadecvat la tratament

Răspunsul inadecvat la tratamentul cu roxadustat trebuie să declanșeze căutarea factorilor determinanți. Deficiențele de nutrienți trebuie corectate. Infecțiile intercurrente, hemoragiile oculute, hemoliza, intoxicația severă cu aluminiu, bolile hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot, de asemenea, compromite răspunsul eritropoietic. Trebuie luată în considerare o numărătoare de reticulocite, ca parte a evaluării. În cazul în care cauzele tipice ale absenței răspunsului sunt excluse iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. În absența unei cauze a răspunsului inadecvat la tratament, nu se recomandă continuarea administrării Evrenzo după perioada de 24 de săptămâni de terapie.

Insuficiență hepatică

Se impune precauție la administrarea de roxadustat pacienților cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). Nu se recomandă utilizarea Evrenzo la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 5.2).

Sarcina și contracepția

Nu trebuie inițiată administrarea de roxadustat la femei care intenționează să devină gravide, în timpul sarcinii sau când anemia secundară BCR este diagnosticată în timpul sarcinii. În astfel de situații, trebuie inițiat un tratament alternativ, dacă este cazul. Dacă sarcina apare în timpul administrării de roxadustat, tratamentul trebuie oprit și trebuie început un tratament alternativ, dacă este cazul. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după ultima doză de Evrenzo (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Abuzul

Abuzul poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru poate fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Excipienți

Evrenzo conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament. Evrenzo conține lac de aluminiu roșu Allura AC (vezi pct. 6.1) care poate provoca reacții alergice. Evrenzo conține urme de lecitină din soia. Pacienții care sunt alergici la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra roxadustat

Chelatori de fosfat și alte produse care conțin cationi multivalenți

Administrarea concomitentă de roxadustat și chelatori de fosfat, carbonat de sevelamer sau acetat de calciu la pacienții sănătoși a scăzut ASC a roxadustat cu 67% și 46% și C_{max} cu 66% și, respectiv, 52%. Roxadustat poate forma un chelat cu cationi multivalenți precum cei din chelatorii de fosfat sau alte produse care conțin calciu, fier, magneziu sau aluminiu. Administrarea eşalonată de chelatori de fosfat (la cel puțin 1 oră distanță) nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra expunerii la roxadustat la pacienții cu BCR. Roxadustat trebuie să fie luat la cel puțin 1 oră după administrarea de chelatori de fosfat sau de alte medicamente sau suplimente care conțin cationi multivalenți (vezi pct. 4.2). Această restricție nu se aplică carbonatului de lantan, deoarece administrarea concomitentă de roxadustat și carbonat de lantan nu a avut ca rezultat modificări semnificative clinic ale expunerii plasmatice a roxadustat.

Modificatori ai activității CYP2C8 sau UGT1A9

Roxadustat este un substrat al CYP2C8 și UGT1A9. Administrarea concomitentă de roxadustat și gemfibrozil (inhibitor al CYP2C8 și OATP1B1) sau probenecid (inhibitor al UGT și OAT1/OAT3) la subiecți sănătoși a crescut valoarea ASC a roxadustat de 2,3 ori și C_{max} de 1,4 ori. Monitorizați nivelurile de Hb la inițierea sau întreruperea tratamentului concomitent cu gemfibrozil, probenecid, alți inhibitori sau inductori puternici ai CYP2C8 sau alți inhibitori ai UGT1A9. Ajustați doza de roxadustat respectând regulile de ajustare a dozei (vezi Tabelul 2) pe baza monitorizării Hb.

Efectele roxadustat asupra altor medicamente

Substraturi ale OATP1B1 sau BCRP

Roxadustat este un inhibitor al BCRP și OATP1B1. Aceste substanțe de transport joacă un rol important în absorbția intestinală și hepatică și în efluxul statinelor. Administrarea concomitentă a 200 mg de roxadustat și a simvastatinei la subiecți sănătoși a crescut ASC și C_{max} ale simvastatinei de 1,8 și, respectiv, 1,9 ori, și ASC și C_{max} ale simvastatinei acid (metabolitul activ al simvastatinei) de 1,9 și, respectiv, 2,8 ori. Concentrațiile de simvastatină și simvastatină acid au crescut și atunci când simvastatina a fost administrată cu 2 ore înainte sau la 4 sau 10 ore după roxadustat. Administrarea concomitentă a 200 mg de roxadustat și a rosuvastatinei a crescut ASC și C_{max} a rosuvastatinei de 2,9 și, respectiv, 4,5 ori. Administrarea concomitentă a 200 mg de roxadustat și a atorvastatinei a crescut ASC și C_{max} a atorvastatinei de 2,0 și, respectiv, 1,3 ori.

Se preconizează, de asemenea, interacțiuni cu alte statine. La administrarea concomitentă cu roxadustat, luați în considerare această interacțiune, monitorizați reacțiile adverse asociate statinelor și

necesitatea de a reduce doza de statine. Consultați informațiile de prescriere a statinelor atunci când luați o decizie referitoare la doza adecvată de statine pentru fiecare pacient în parte.

Roxadustat poate crește expunerea plasmatică a altor medicamente care sunt substraturi ale BCRP sau OATP1B1. Monitorizați posibilele reacții adverse ale medicamentelor administrate concomitent și ajustați doza în consecință.

Roxadustat și ASE

Nu se recomandă administrarea concomitentă de roxadustat și ASE, deoarece asocierea nu a fost studiată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina, femeile aflate la vârsta fertilă și contracepția

Datele provenite din utilizarea roxadustat la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animal au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Roxadustat este contraindicat în trimestrul trei de sarcină (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Roxadustat nu este recomandat în primul și al doilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

În cazul în care sarcina apare în timpul administrării Evrenzo, tratamentul trebuie să fie întrerupt și trebuie făcută trecerea la tratamente alternative, dacă este cazul (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă roxadustat/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele disponibile la animale au evidențiat excreția roxadustatului în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Evrenzo este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3 și pct. 5.3).

Fertilitatea

În studiile la animal, nu au existat efecte ale roxadustat asupra fertilității la masculi sau la femele. Cu toate acestea, s-au observat modificări ale organelor reproductive la șobolani masculi. Efectele potențiale ale roxadustat asupra fertilității masculine la oameni sunt, în prezent, necunoscute. La o doză cu toxicitate maternă, a fost observată o pierdere mai mare a embrionilor (vezi pct. 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după ultima doză de Evrenzo.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Roxadustat are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu Evrenzo au fost raportate cazuri de crize convulsive (vezi pct. 4.4). Prin urmare, trebuie manifestată precauție în timpul condusului sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Evrenzo a fost evaluată la 3542 pacienți care nu sunt dependenți de dializă (NDD) și 3353 pacienți dependenți de dializă (DD), cu anemie și BCR, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de roxadustat.

Cele mai frecvente ($\geq 10\%$) reacții adverse asociate cu roxadustat sunt hipertensiune arterială (13,9%), tromboză de acces vascular (12,8%), diaree (11,8%), edem periferic (11,7%), hiperpotasemie (10,9%) și greață (10,2%).

Cele mai frecvente ($\geq 1\%$) reacții adverse grave asociate cu roxadustat au fost sepsis (3,4%), hiperpotasemie (2,5%), hipertensiune arterială (1,4%) și tromboză venoasă profundă (1,2%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice și/sau din experiența după punerea pe piață sunt enumerate în această secțiune, clasificate după frecvență.

Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3. Reacții adverse

Sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Categorie de frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Sepsis
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Hipotiroidism secundar
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hiperpotasemie
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Crize convulsive, durere de cap
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială, tromboză de acces vascular (TAV) ¹
	Frecvente	Tromboză venoasă profundă (TVP)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree
	Frecvente	Constipație, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	Dermatită exfoliativă generalizată (DEG)
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hiperbilirubinemie
Tulburări respiratorii, toracice, mediastinale	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem periferic
Investigații diagnostice	Cu frecvență necunoscută	Scădere a concentrației din sânge a hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)

¹Această reacție adversă este asociată cu BCR la pacienții dializați în timpul tratamentului cu roxadustat.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente trombotice vasculare

La pacienții nedializați cu BCR, evenimentele de TVP au fost mai puțin frecvente, apărând la 1,0% (0,6 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, și 0,2% (0,2 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul placebo. La pacienții dializați cu BCR, evenimentele de TVP au apărut la 1,3% (0,8 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, și 0,3% (0,1 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul ASE (vezi pct. 4.4).

La pacienții nedializați cu BCR, embolia pulmonară a fost observată la 0,4% (0,2 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, față de 0,2% (0,1 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul placebo. La pacienții dializați cu BCR, embolia

pulmonară a fost observată la 0,6% (0,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, față de 0,5% (0,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul ASE (vezi pct. 4.4).

La pacienții dializați cu BCR, tromboza de acces vascular pulmonar a fost observată la 12,8% (7,6 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, față de 10,2% (5,4 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul ASE (vezi pct. 4.4).

Crize convulsive

La pacienții nedializați cu BCR, crizele convulsive au apărut la 1,1% (0,6 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat și 0,2% (0,2 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul placebo (vezi pct. 4.4).

La pacienții dializați cu BCR, crizele convulsive au apărut la 2,0% (1,2 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat și 1,6% (0,8 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul ASE (vezi pct. 4.4).

Sepsis

La pacienții dializați cu BCR, sepsisul a fost observat la 2,1% (1,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, față de 0,4% (0,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul placebo. La pacienții dializați, sepsisul a fost observat la 3,4% (2,0 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, față de 3,4% (1,8 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul ASE (vezi pct. 4.4).

Reacții cutanate

În timpul supravegherii după punerea pe piață a fost raportată dermatita exfoliativă generalizată, care face parte din reacțiile adverse cutanate severe (RACS), și a demonstrat o asociere cu tratamentul cu roxadustat (cu frecvență necunoscută).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele unice supratereapeutice de roxadustat 5 mg/kg (până la 510 mg) la subiecții sănătoși au fost asociate cu o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace, o creștere a frecvenței durerii musculo-scheletice slabe până la moderate, durere de cap, tahicardie sinusală și, mai puțin frecvent, cu hipotensiunea arterială; toate aceste constatări nefiind grave. Supradozajul de roxadustat poate provoca creșterea nivelurilor de Hb peste nivelul optim (10 - 12 g/dl), ceea ce trebuie să se gestioneze prin întreruperea sau reducerea dozei de roxadustat (vezi pct. 4.2) și monitorizarea atentă și tratament conform indicațiilor clinice. Roxadustat și metaboliții săi nu sunt eliminați semnificativ prin hemodializă (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antianemice, alte preparate antianemice, codul ATC: B03XA05.

Mecanism de acțiune

Roxadustat este un factor inductibil prin hipoxie, inhibitor de prolil hidroxilază (HIF-PHI). Activitatea enzimelor HIF-PH controlează nivelurile intracelulare de HIF, un factor de transcripție care reglementează expresia genelor implicate în eritropoieză. Activarea căii HIF este importantă în

răspunsul adaptiv la hipoxie pentru creșterea producției de eritrocite. Prin inhibarea reversibilă a HIF-PH, roxadustat stimulează un răspuns eritropoietic coordonat, care include creșterea nivelurilor plasmatică de eritropoietină (EPO) endogenă, reglarea proteinelor de transport al fierului și reducerea hepcidinei (proteină cu rol de reglare a fierului, care are valori crescute în timpul inflamației în BCR). Acesta are ca rezultat îmbunătățirea biodisponibilității fierului, creșterea producției de Hb și creșterea masei de eritrocite.

Efecte farmacodinamice

Efecte asupra intervalului QTc și frecvenței cardiace

Un studiu aprofundat privind intervalul QT (studiul TQT) efectuat pe subiecți sănătoși cu roxadustat la o doză terapeutică unică de 2,75 mg/kg și o doză supraterapeutică unică de 5 mg/kg (până la 510 mg) nu a arătat o prelungire a intervalului QTc. Același studiu aprofundat privind intervalul QT a demonstrat o creștere a frecvenței cardiace corectate cu placebo de până la 9 - 10 bpm la 8 - 12 ore după administrarea dozei pentru doza de 2,75 mg/kg și de 15 - 18 bpm la 6 - 12 ore după administrarea dozei pentru doza de 5 mg/kg.

Eficacitate și siguranță clinică

Program de dezvoltare în anemia cu BCR

Eficacitatea și siguranța roxadustat au fost evaluate timp de cel puțin 52 săptămâni în cadrul unui program de fază 3, desfășurat la nivel global, alcătuit din 8 studii multicentrice și randomizate la pacienți cu BCR cu anemie care nu sunt dependenți de dializă (NDD) și dependenți de dializă (DD) (vezi Tabelul 4).

Trei studii la pacienți NDD cu BCR în stadiul 3-5 au fost studii dublu-orb controlate cu placebo (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) și un studiu a fost deschis controlat cu ASE (DOLOMITES, 1517-CL-0610) folosind ca și comparator darbepoetină alfa. Toate studiile NDD au evaluat eficacitatea și siguranța la pacienții netratați cu ASE prin corectarea și menținerea ulterioară a Hb în intervalul țintă de 10 până la 12 g/dl (setare corecție Hb).

Patru studii DD deschise, controlate cu ASE (control: epoetină alfa și/sau darbepoetină alfa) la pacienți sub hemodializă sau dializă peritoneală au evaluat eficacitatea și siguranța în diverse scenarii:

- într-un scenariu de corectare a Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- într-un scenariu de conversie de la ASE în care pacienții au făcut conversia de la tratamentul cu un ASE pentru a menține Hb în intervalul țintă (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- sau combinarea abordărilor corecției Hb și conversiei de la ASE (ROCKIES, D5740C00002).

Pacienții din studiile NDD aveau BCR în stadiul 3 până la 5 și nu primeau tratament prin dializă. Toți pacienții aveau un nivel mediu al Hb $\leq 10,0$ g/dl, cu excepția pacienților din studiul DOLOMITES (1517-CL-0610), care a permis un nivel mediu al Hb de $\leq 10,5$ g/dl. Nivelurile obligatorii de feritină au fost ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) sau ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Cu excepția celor din studiul (OLYMPUS, D5740C00001), care a permis tratamentul cu ASE până la 6 săptămâni anterior randomizării, pacienților nu li s-a putut administra niciun tratament cu ASE cu cel puțin 12 săptămâni înainte de randomizare.

Pacienții din studiile DD au trebuit să fie dializați: DD stabili pentru pacienții din studiul PYRENEES (1517-CL-0613), definit ca dializă timp de mai mult de 4 luni; sau DD incidentali (ID), la pacienții din studiul HIMALAYAS (FGCL-4592-063), care a fost definit ca dializă ≥ 2 săptămâni, dar ≤ 4 luni. Pacienții din studiile SIERRAS (FGCL-4592-064) și ROCKIES (D5740C00002) au inclus atât pacienți DD stabili (aproximativ 80% până la 90%) și pacienți ID (aproximativ 10% până la 20%). Valoarea obligatorie a feritinei a fost ≥ 100 ng/ml la toți pacienții. Administrarea intravenoasă sau subcutanată de ASE timp de cel puțin 8 săptămâni anterior randomizării a fost obligatorie pentru toți pacienții, cu excepția pacienților din studiul HIMALAYAS (FGCL-4592-063), care a exclus pacienții cărora li s-a administrat orice tratament cu ASE cu 12 săptămâni înainte de randomizare.

Tratamentul cu roxadustat a respectat principiile de dozare conform descrierii de la pct. 4.2. Caracteristicile demografice și toate caracteristicile referitoare la starea de la momentul inițial din toate studiile individuale au fost comparabile între grupurile cu roxadustat și grupurile de control. Vârsta medie la randomizare a fost de 55 până la 69 ani, cu 16,6% până la 31,1% în intervalul de vârstă 65-74 și între 6,8% și 35% cu vârsta \geq 75 ani. Procentul pacienților de sex feminin a variat între 40,5% și 60,7%. Cele mai frecvent reprezentate rase în toate studiile au fost caucaziană, de culoare sau afro-americană și asiatică. Cele mai frecvente etiologii BCR au fost nefropatia diabetică și hipertensivă. Nivelurile medii de Hb s-au aflat în intervalul cuprins între 8,60 și 10,78 g/dl. Aproximativ 50-60% dintre pacienții NDD și 80-90% dintre pacienții DD aveau valori crescute ale fierului la momentul inițial.

Datele din șapte studii de fază 3 au fost împărțite în două populații separate (trei NDD și patru DD) (vezi Tabelul 4).

Trei studii NDD controlate cu placebo (2386 pacienți cărora li s-a administrat roxadustat; 1884 pacienți cărora li s-a administrat placebo) au fost incluse în grupul NDD. Datele din studiul NDD de fază 3 controlat cu ASE, DOLOMITES (1517-CL-0610; 323 pacienți cărora li s-a administrat roxadustat și 293 pacienți cărora li s-a administrat darbepoetină alfa), nu sunt incluse în analizele combinate NDD, deoarece acest studiu este singurul studiu deschis, controlat cu comparator activ efectuat pe populația NDD.

Patru studii DD controlate cu ASE (2354 pacienți cărora li s-a administrat roxadustat; 2360 pacienți cărora li s-a administrat ASE [epoetină alfa și/sau darbepoetină alfa]) au fost incluse în grupul DD. În cadrul grupului DD au fost stabilite două sub-grupuri, pentru a reflecta cele două scenarii de tratament diferite:

- Pacienții din populația DD care au fost dializați mai mult de 2 săptămâni și mai puțin de 4 luni au fost denumiți DD incidentali (ID) (grupa DD ID), pentru a reflecta scenariul de corecție a Hb.
- Pacienții DD care au fost dializați și după acest prag de 4 luni au fost denumiți pacienți DD stabili (grupa DD stabilă), pentru a reflecta scenariul de conversie la ASE.

Tabelul 4. Prezentare generală a programului de dezvoltare de fază 3 cu Roxadustat în anemia cu BCR

Studii la pacienții NDD				
	Studii controlate cu placebo (grupa NDD)			Control cu ASE (darbepoetină alfa)
Scenariu	Corecție Hb			
Studiul	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomizat (roxadustat/comparator)	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1384/1376)	616 (323/293)
Studii la pacienții DD				
	Studii controlate cu ASE (grupa DD) (epoetină alfa sau darbepoetină alfa)			
Scenariu	Conversie ASE		Corecție Hb	Conversie ASE și corecție Hb
Studiul	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomizat (roxadustat/comparator)	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1048/1053)

DD: dependent de dializă; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; Hb: hemoglobină; NDD: care nu este dependent de dializă.

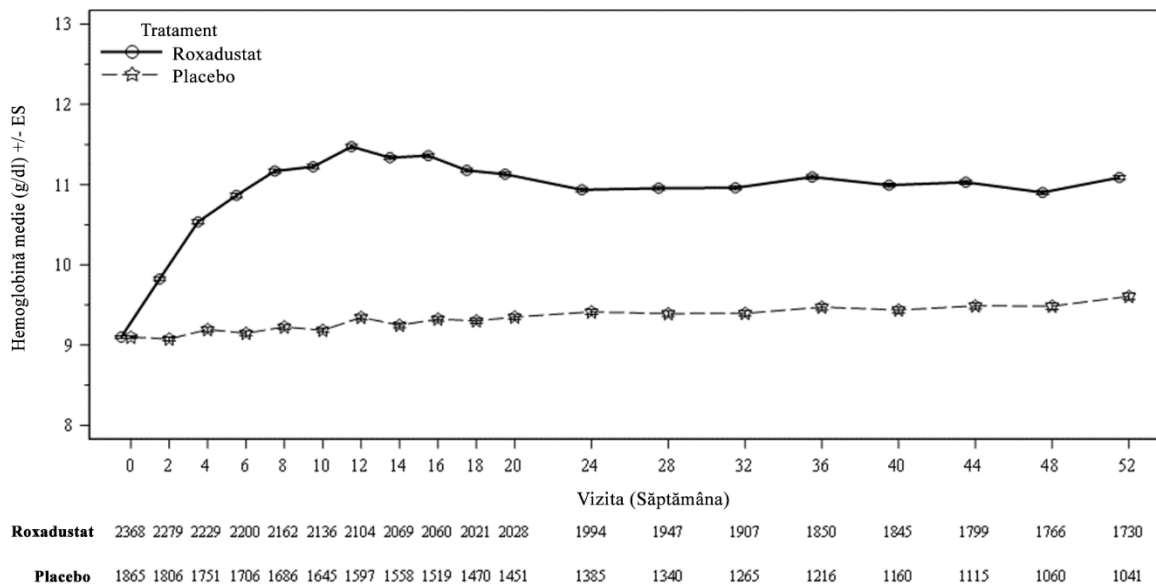
Pacienți cu BCR NDD

Rezultate privind eficacitatea

Dinamica Hb pe parcursul tratamentului

În studiile clinice, roxadustat și-a demonstrat eficacitatea în atingerea și menținerea nivelurilor țintă ale Hb (10-12 g/dl) la pacienții cu anemie secundară BCR care nu se aflau sub dializă (vezi Figura 1).

Figura 1. Nivelul mediu al Hb (g/dl) (ES) în timp, până la săptămâna 52 (FAS); grupa NDD (corecție Hb)



FAS: set analiză complet; Hb: hemoglobină; NDD: nedependent de dializă; ES: eroare standard.

Criteria finale principale de evaluare a eficacității Hb la pacienții NDD cu BCR

La pacienții NDD care aveau nevoie de tratament pentru anemie pentru corecția Hb, proporția pacienților care au atins nivelul țintă al Hb pe parcursul primelor 24 de săptămâni a fost mai mare în grupul roxadustat (80,2%) față de placebo (8,7%). A existat o creștere semnificativă statistic a Hb de la momentul inițial la săptămânile 28 până la 36 în grupul roxadustat (1,91 g/dl) față de placebo (0,14 g/dl), iar limita inferioară a intervalului de încredere de 95% este peste 1. În studiile NDD, o creștere a Hb de cel puțin 1 g/dl a fost obținută într-un timp mediu de 4,1 săptămâni (vezi Tabelul 5).

În studiul NDD deschis, controlat cu ASE DOLOMITES (1517-CL-0610), proporția pacienților care au atins nivelul țintă al Hb pe parcursul primelor 24 de săptămâni a fost non-inferior în grupul roxadustat (89,5%) față de darbepoetina alfa (78%) (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5. Criterii finale principale de evaluare a eficacității Hb (NDD)

Populația	Pacienți cu BCR NDD			
Scenariu	Corecție Hb		Corecție Hb	
Criteriu final de evaluare / Parametru	Grupa NDD (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roxadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roxadustat n = 286	Darbepoetină alfa n = 273
Proportia pacienților care au obținut răspuns Hb¹				
Respondenți, n (%) [ÎÎ 95%]	1899 (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]
Diferența între proporții [ÎÎ 95%]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Raportul de probabilitate [ÎÎ 95%]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
Valoarea p	< 0,0001		ND	
Modificarea Hb (g/dl) de la momentul inițial²				
Media (DS) la momentul inițial	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
CFB medie (DS)	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Media LS	1,91	0,14	1,85	1,84
Diferența medie LS [ÎÎ 95%]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
Valoarea p	< 0,0001		0,844	

CFB: schimbarea de la momentul inițial; ÎÎ: interval de încredere; BCR: insuficiență renală cronică; FAS: set analiză complet; Hb: hemoglobină; LS: diferența în media celor mai mici pătrate (least square); ND: neefectuat; NDD: care nu este dependent de dializă; PPS: per set de protocol; DS: deviație standard.

¹Răspuns Hb în primele 24 de săptămâni.

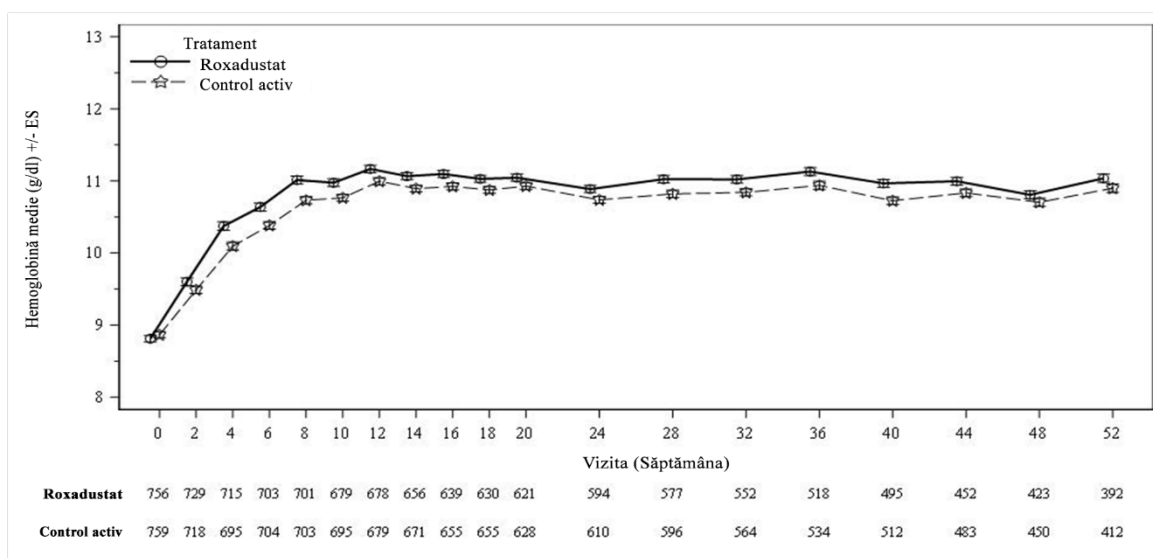
²Schimbarea Hb de la momentul inițial până în săptămânile 28-36.

Pacienți cu BCR DD

Evoluția Hb pe parcursul tratamentului

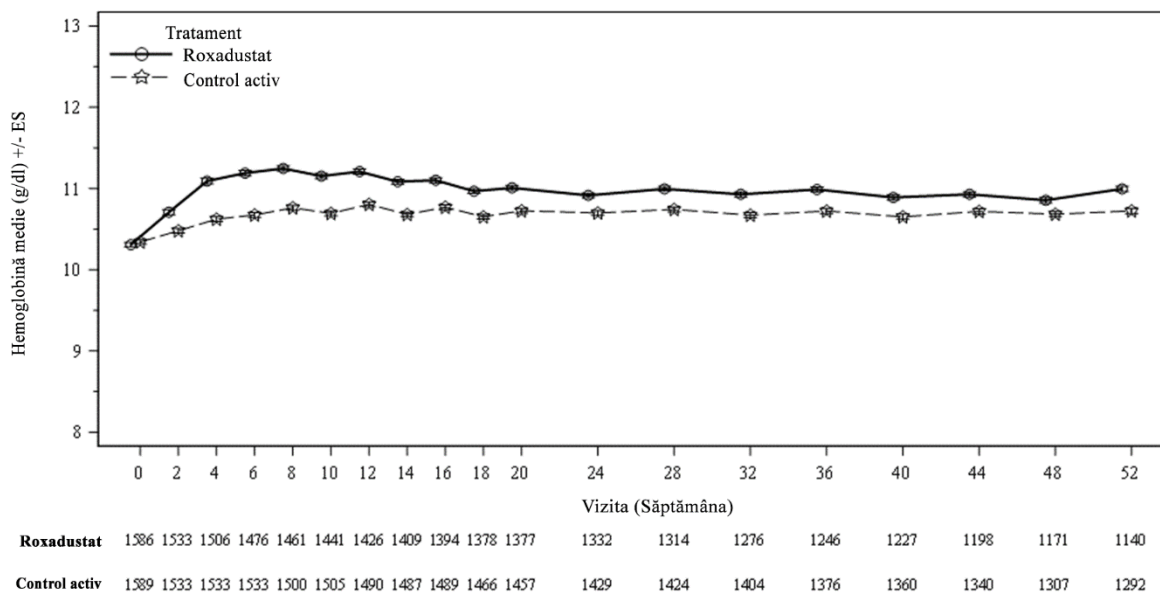
În studiile clinice, roxadustat și-a demonstrat eficacitatea în atingerea și menținerea nivelurilor țintă ale Hb (10-12 g/dl) la pacienții dializați cu BCR, indiferent de tratamentul anterior cu ASE (vezi Figurile 2 și 3).

Figura 2. Nivelul mediu al Hb (ES) până la săptămâna 52 (FAS); subgrupul DD ID (corecție Hb)



DD: dependent de dializă; FAS: set analiză complet; Hb: Hemoglobină; ID: incidental; ES: eroare standard.

Figura 3. Nivelul mediu al Hb (g/dl) (ES) în timp, până la săptămâna 52 (FAS); subgrupul DD stabili (conversie FSA)



DD: dependent de dializă; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; FAS: set analiză complet; Hb: hemoglobină; ES: eroare standard.

Criteria finale principale de evaluare a eficacității Hb la pacienții cu BCR DD

La pacienții DD care aveau nevoie de tratament pentru anemie pentru corecția Hb și la cei convertiți de la tratamentul cu ASE, a existat o creștere a Hb de la momentul inițial la săptămânile 28 până la 36 în grupul roxadustat; această creștere a fost comparabilă cu cea observată la grupul ASE și a fost mai mare decât limita de non-inferioritate prespecificată, de -0,75 g/dl. Proporția de pacienți care au obținut un răspuns al Hb pe parcursul primelor 24 de săptămâni a fost similar în grupurile roxadustat și ASE (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6. Criterii finale principale de evaluare a eficacității Hb (DD)

Populația	Pacienți DD			
	Corecție Hb		Conversie ASE	
Scenariu	Grupa DD ID (FAS/PPS)		Grupa DD stabilă (PPS)	
Criteriu final/ Parametru	Roxadustat n = 756	ASE n = 759	Roxadustat n = 1379	ASE n = 1417
Modificarea Hb (g/dl) de la momentul inițial				
Media (DS) la momentul inițial	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
CFB medie (DS)	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Media LS	2,17	1,89	0,58	0,28
Diferența medie LS [Î 95%]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
Valoarea p	0,0013		< 0,0001	
Proporția pacienților care au obținut răspuns Hb^{1,2}				
Respondenți, n (%) [Î 95%]	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]
Diferența între proporții [Î 95%]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Raportul de probabilitate [Î 95%]	ND		ND	
Valoarea p	ND		ND	

CFB: schimbarea de la momentul inițial; Î: interval de încredere; BCR: insuficiență renală cronică; DD: dependent de dializă; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; FAS: set analiză complet; Hb: hemoglobină; ID: incidental; LS: diferența în media celor mai mici pătrate (least square); ND: neefectuat; PPS: per set de protocol; DS: deviație standard.

¹Hb în intervalul țintă de 10,0 până la 12,0 g/dl pe parcursul săptămânilor 28 până la 36 fără a fi primit tratament de urgență timp de 6 săptămâni anterior și în timpul acestei perioade de evaluare de 8 săptămâni.

²Datele din grupa DD ID au fost analizate doar pentru săptămânile 28 până la 52.

Tratament de urgență, transfuzie de eritrocite și administrare intravenoasă de fier

Efectele tratamentului cu roxadustat utilizat în tratamentul de urgență, transfuzia de eritrocite (RBC) și administrarea intravenoasă de fier sunt prezentate în Tabelul 7 (NDD) și Tabelul 8 (DD). În studiile clinice, roxadustat a scăzut valorile hepcidinei (reglator al metabolismului fierului), a scăzut valorile feritinei, a crescut sideremia în timp ce saturația transferinei era stabilă, toate acestea fiind evaluate în timp, ca indicatori ai depozitelor de fier.

Colesterol - Lipoproteine de densitate mică (LDL)

Efectele tratamentului cu roxadustat asupra colesterolului LDL sunt prezentate în Tabelele 7 și 8. S-a înregistrat o reducere a valorilor medii ale colesterolului LDL și a colesterolului-lipoproteine de densitate mare (HDL) la pacienții cărora li s-a administrat roxadustat față de pacienții cărora li s-a administrat placebo sau ASE. Efectul asupra colesterolului LDL a fost mai pronunțat, ducând la o reducere a raportului LDL/HDL, și a fost observat indiferent de utilizarea statinelor.

Tabelul 7. Alte criterii finale de evaluare a eficacității: utilizarea tratamentului de urgență; utilizarea lunară a administrării intravenoase de fier și modificarea față de momentul inițial a colesterolului LDL (NDD)

Populația	Pacienți cu BCR NDD			
Intervenție	Corecție		Corecție	
Criteriu final de evaluare /Parametru	Grupa NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roxadustat n = 322	Darbepoetină alfa
Numărul de pacienți cu tratament de urgență, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
Fier IV	50 (2,1)	90 (4,8)		
ASE	48 (2,0)	257 (13,8)		
RI	10,4	41,0		
Rata de risc	0,19			
Î 95%	0,16; 0,23		ND	
Valoarea p	< 0,0001			
Numărul de pacienți cu fier IV, n (%) ²				
RI	ND		9,9	21,2
Rata de risc			0,45	
Î 95%			0,26; 0,78	
Valoarea p			0,004	
Modificarea colesterolului LDL (mmol/l) de la momentul inițial la săptămânile 12 până la 28³				
Analiză utilizând ANCOVA				
Media LS	-0,446	0,066	-0,356	0,047
Î 95%	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Diferența medie LS (R-comparator)	-0,513		-0,403	
Î 95%	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
Valoarea p	< 0,0001		< 0,001	

Valorile p prezentate pentru grupa NDD reprezintă valori nominale ale p.

ANCOVA: analiza covarianței; Î: interval de încredere; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; FAS: set analiză complet; RI: rata de incidență (la 100 pacient-ani cu risc); IV: intravenos; LDL: lipoproteine de densitate mică; LS: diferența în media celor mai mici pătrate (least square); ND: neefectuat; NDD: care nu este dependent de dializă; R: roxadustat; RBC: eritrocite;

¹Pentru utilizarea tratamentului de urgență, grupa NDD a fost analizată până în săptămâna 52.

²În săptămânile 1-36.

³Modificarea colesterolului LDL față de momentul inițial a fost evaluată doar până la săptămâna 24 pentru studiul OLYMPUS (D5740C00001).

Tabelul 8. Alte criterii finale de evaluare a eficacității: utilizarea tratamentului de urgență; utilizarea lunară a administrării intravenoase de fier și modificarea față de momentul inițial a colesterolului LDL (DD)

Populația	Pacienți cu BCR DD			
Intervenție	Corecție		Conversie	
Criteriu final/ Parametru	Grupa DD ID (FAS)		Grupa DD stabilă (FAS)	
	Roxadustat n = 756	ASE n = 759	Roxadustat n = 1586	ASE n = 1589
Medie lunară fier IV pe durata săptămânilor 28 - 52 (mg)¹				
n	606	621	1414	1486
Medie (DS)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Modificarea colesterolului LDL (mmol/l) de la momentul inițial la săptămânile 12 până la 28				
Analiză utilizând ANCOVA				
Media LS	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
Î 95%	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Diferența medie LS (R-comparator)	-0,453		-0,373	
Î 95%	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
Valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	

Valorile p prezentate pentru grupele DD ID și DD stabili reprezintă valori nominale ale p.
ANCOVA: analiza covarianței; Î: interval de încredere; BCR: boală cronică de rinichi; DD: dependent de dializă; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; FAS: set analiză complet; ID: dializă incidental; IV: intravenos; LDL: lipoproteine de densitate mică; LS: diferența în media celor mai mici pătrate (least square); R: roxadustat.

¹Perioada de timp pentru studiul PYRENEES (1517-CL-0613) a fost până la săptămâna 36, iar perioada de timp pentru studiul ROCKIES (D5740C0002) a fost de la săptămâna 36 până la finalizarea studiului.

În studiul SIERRAS (FGCL-4592-064) la pacienți dializați, proporția de pacienți care au primit o transfuzie de eritrocite în timpul tratamentului a fost semnificativ mai mică în grupul roxadustat față de grupul EPO-alfa (12,5% față de 21,1%); reducerea numerică nu a fost semnificativă statistic în studiul ROCKIES (D5740C00002) (9,8% față de 13,2%).

Rezultate raportate de pacienții nedializați

În studiul DOLOMITES (1517-CL-0610) non-inferioritatea roxadustat față de darbepoetină a fost stabilită în legătură cu SF-36 PF și SF-36 VT.

Rezultate raportate de pacienții dializați

În studiul PYRENEES (1517-CL-0613) non-inferioritatea roxadustat față de ASE a fost stabilită în legătură cu modificările SF-36 PF și SF-36 VT de la momentul inițial la săptămânile 12 până la 28.

Siguranța clinică

Meta-analiza evenimentelor cardiovasculare adjudecate în comun

O meta-analiză a evenimentelor adverse cardiovasculare majore adjudecate (MACE; o combinație între mortalitatea din toate cauzele [all-cause mortality ACM], infarctul miocardic, accidentele vasculare cerebrale) și MACE+ (o combinație de ACM, infarct miocardic, accident vascular cerebral și spitalizare datorată fie unei angine instabile, fie insuficienței cardiace congestive) a fost efectuată pe 8984 pacienți din programul studiului de fază 3.

Rezultatele pentru MACE, MACE+ și ACM sunt prezentate pentru trei seturi de date, folosind rata de risc (RR) combinată și intervalul de încredere (Î) de 95% corespunzător. Aceste seturi de date includ:

- un set de date combinate, controlate cu placebo, la pacienții NDD cu corecție a Hb [include pacienți din studiile OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) și ALPS (1517-CL-0608); vezi Tabelul 4];

- un set de date combinate, controlate cu ASE, la pacienții NDD și DD ID cu corecție a Hb [include pacienți din studiile DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063), precum și pacienți DD ID din studiile SIERRAS (FGCL-4592-064) și ROCKIES (D5740C00002); vezi Tabelul 4];
- un set de date combinate, controlate cu ASE, la pacienții DD stabili cu conversie de la ASE [include pacienți din studiul PYRENEES (1517-CL-0613) și pacienți DD stabili din studiile ROCKIES (D5740C00002) și SIERRAS (FGCL-4592-064); vezi Tabelul 4].

MACE, MACE+ și ACM în setul de date controlat cu placebo la pacienții cu BCR nedependenți de dializă, cu corecție a Hb

La pacienții NDD, analiza pentru MACE, MACE+ și ACM din cadrul analizelor privind tratamentul a inclus toate datele de la începutul tratamentului de studiu până la 28 de zile de la finalizarea monitorizării tratamentului. Analizele privind tratamentul au folosit un model Cox ponderat invers pentru probabilitatea de limitare a observațiilor (metoda IPCW), care are ca scop corectarea pentru monitorizare a diferențelor dintre roxadustat și placebo, incluzând factorii identificați care contribuie la riscul crescut și întreruperea prematură, în special factorii determinanți pentru rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) și Hb la momentul inițial și în timp. Nu putem stabili cu certitudine dacă, în cazul acestui model, persistă ambiguități reziduale. Valorile RR pentru analizele privind tratamentul au fost de 1,26, 1,17 și 1,16 (vezi Tabelul 9). Analizele ITT au inclus toate datele de la începutul tratamentului de studiu până la finalizarea monitorizării de siguranță post-tratament. Analiza ITT a fost inclusă pentru a ilustra un dezechilibru în distribuirea riscului, în favoarea placebo, în analiza tratamentului; cu toate acestea, analizele ITT demonstrează în general o reducere a efectului tratamentului cu medicamentul de studiu și, în aceste analize ITT, influența nu poate fi complet exclusă, în special din cauza faptului că tratamentul de urgență cu ASE a fost introdus după întreruperea tratamentului de studiu. Valorile RR au fost de 1,10, 1,07 și 1,08, cu limite superioare în ÎI de 95% de 1,27, 1,21 și, respectiv, 1,26.

Tabelul 9. Siguranța și mortalitatea cardiovasculară (CV) în grupa controlată cu placebo la pacienții NDD cu corecție a Hb

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 2386	Placebo n = 1884	Roxadustat n = 2386	Placebo n = 1 884	Roxadustat n = 2386	Placebo n = 1884
Sub tratament						
Număr de pacienți cu evenimente (%)	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
RR (ÎI 95%)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Numărul de pacienți cu evenimente (%)	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
RR (ÎI 95%)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: toate cauzele de mortalitate; ACM este o componentă a MACE/MACE+; ÎI: interval de încredere; FAIR: rata de incidență ajustată în perioada de monitorizare (număr de pacienți cu evenimente/100 pacient-ani); RR: rata de risc; ITT: intenție de tratament; MACE: eveniment advers cardiovascular major (deces, infarct miocardic și/sau accident vascular cerebral non-letal); MACE+: eveniment advers cardiovascular major, care include spitalizarea pentru angină instabilă și/sau insuficiență cardiacă congestivă.

MACE, MACE+ și ACM în setul de date controlate cu ASE la pacienți cu BCR nedependenți de dializă și dependenți de dializă incidentală, cu corecție a Hb

În scenariul de corecție a Hb la pacienții NDD și DD ID, caracteristicile de la momentul inițial și ratele de întrerupere a tratamentului au fost comparabile între grupurile de pacienți tratați cu roxadustat și grupurile de pacienți tratați cu ASE. Rezultatele analizei pentru MACE, MACE+ și ACM înregistrate sub tratament au demonstrat valori ale RR de 0,79, 0,78 și 0,78, cu limite superioare în

ÎÎ de 95% ale RR de 1,02, 0,98 și, respectiv, 1,05 (vezi Tabelul 10). Analizele efectuate sub tratament nu prezintă dovezi ale creșterii siguranței cardiovasculare sau riscului de mortalitate cu roxadustat comparativ cu ASE la pacienții cu BCR care necesită corecția Hb.

Tabelul 10. Siguranța și mortalitatea cardiovasculară în grupul controlat cu ASE la pacienții cu corecție a Hb

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1083	ASE n = 1059	Roxadustat n = 1083	ASE n = 1059	Roxadustat n = 1083	ASE n = 1059
Sub tratament						
Număr de pacienți cu evenimente (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
RI	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
RR (ÎÎ 95%)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: toate cauzele de mortalitate; ACM este o componentă a MACE/MACE+; ÎÎ: interval de încredere; ASE: agent stimulator al eritropoezei; RR: rata de risc; IR: rata de incidență (număr de pacienți cu evenimente/100 pacient-ani); MACE: eveniment advers cardiovascular major (deces, infarct miocardic și/sau accident vascular cerebral non-letal); MACE+: eveniment advers cardiovascular major, care include spitalizarea pentru angină instabilă și/sau insuficiență cardiacă congestivă.

MACE, MACE+ și ACM în setul de date controlate cu ASE la pacienți cu BCR dependenți de dializă stabili, cu conversie de la ASE

La pacienții DD stabili cu conversie de la ASE, rezultatele analizei pentru MACE, MACE+ și ACM înregistrate sub tratament au demonstrat valori ale RR de 1,18, 1,03 și 1,23, cu limite superioare în ÎÎ de 95% ale RR de 1,38, 1,19 și, respectiv, 1,49 (vezi Tabelul 11). Rezultatele din Tabelul 11 trebuie interpretate cu precauție, având în vedere faptul că pacienții repartizați pentru tratamentul cu roxadustat au făcut conversia de la ASE la începutul studiului. Prin urmare, riscul inerent asociat începerii unui nou tratament comparativ cu continuarea unui tratament în care Hb este stabilizată poate crea confuzie în ceea ce privește rezultatele observate, astfel încât comparația estimativă a efectelor tratamentului să nu poate fi cu adevărat realizată.

Tabelul 11. Siguranța și mortalitatea cardiovasculară în grupul controlat cu ASE la pacienții DD stabili cu conversie de la ASE

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1594	ASE n = 1594	Roxadustat n = 1594	ASE n = 1594	Roxadustat n = 1594	ASE n = 1594
Sub tratament						
Numărul de pacienți cu evenimente (%)	297 (18,6)	297 (18,6)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
RI	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
RR (ÎÎ 95%)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: toate cauzele de mortalitate; ACM este o componentă a MACE/MACE+; ÎÎ: interval de încredere; ASE: agent stimulator al eritropoezei; RR: rata de risc; IR: rata de incidență (număr de pacienți cu evenimente/100 pacient-ani); MACE: eveniment advers cardiovascular major (deces, infarct miocardic și/sau accident vascular cerebral non-letal); MACE+: eveniment advers cardiovascular major, care include spitalizarea pentru angină instabilă și/sau insuficiență cardiacă congestivă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea plasmatică a roxadustat (aria de sub curba în timp a concentrației de medicament din plasmă [ASC] și concentrațiile plasmatiche maxime [C_{max}]) este proporțională cu doza în intervalul

terapeutic recomandat al dozei. În regimul de dozare de trei ori pe săptămână, concentrațiile plasmatică de roxadustat la starea de echilibru se obțin în interval de o săptămână (3 doze) cu acumulări minime. Farmacocinetica roxadustat nu se modifică în timp.

Absorbție

Concentrațiile plasmatică maxime (C_{max}) se obțin de obicei la 2 ore după administrarea dozei, în stare de repaus alimentar.

Administrarea de roxadustat împreună cu alimente a scăzut valoarea C_{max} cu 25%, însă nu a modificat ASC față de starea de repaus alimentar. În concluzie, roxadustat poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Roxadustat se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică umane (aproximativ 99%), în principal de albumină. Raportul sânge/plasmă al roxadustat este 0,6. Volumul de distribuție aparent la starea de echilibru este de 24 l.

Metabolizare

Pe baza datelor *in vitro*, roxadustat este un substrat pentru enzimele CYP2C8 și UGT1A9, precum și pentru BCRP, OATP1B1, OAT1 și OAT3. Roxadustat nu este un substrat pentru OATP1B3 sau P-gp. Roxadustat este metabolizat în principal la hidroxi-roxadustat și roxadustat-*O*-glucuronid. Roxadustat în forma nemodificată a reprezentat componenta principală care a circulat în plasma umană: niciun metabolit detectabil din plasma umană nu a constituit mai mult de 10% din expunerea totală la materialele legate de medicament și nu au fost observați metaboliți specifici umani.

Eliminare

Timpul de înjumătățire mediu efectiv ($t_{1/2}$) al roxadustat este de aproximativ 15 ore la pacienții cu BCR.

Clearance-ul aparent total din organism (CL/F) al roxadustat este 1,1 l/oră la pacienții cu BCR care nu se află sub dializă și 1,4 l/oră la pacienții cu BCR sub dializă. Roxadustat și metaboliții săi nu sunt eliminați semnificativ prin hemodializă.

După administrarea pe cale orală de roxadustat radiomarcant la subiecții sănătoși, eliminarea medie a radioactivității a fost de 96% (50% prin materiile fecale, 46% prin urină). În materiile fecale, 28% din doză a fost excretată ca roxadustat nemodificat. Mai puțin de 2% din doză a fost identificat în urină ca roxadustat nemodificat.

Grupe speciale de pacienți

Efectele vârstei, sexului, greutateii corporale și rasei

Nu au fost identificate diferențe relevante clinic în farmacocinetica roxadustat în funcție de vârstă (≥ 18), sex, rasă, greutatea corporală, funcția renală (eGFR) sau starea dializei la pacienții adulți cu anemie datorată BCR.

Hemodializă

La pacienții cu BCR dependenți de dializă, nu au fost observate diferențe semnificative între valorile parametrilor farmacocinetici la administrarea de roxadustat cu 2 ore înainte sau la 1 oră după hemodializă. Dializa este o cale neglijabilă de clearance general pentru roxadustat.

Insuficiență hepatică

După o singură doză de 100 mg roxadustat, valoarea ASC medie a roxadustat a fost cu 23% mai mare, iar valoarea medie a C_{max} a fost cu 16% mai mică la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) și funcție renală normală, față de subiecții cu funcțiile hepatică și renală normale. Subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) și funcție renală normală au prezentat o creștere a ASC_{inf} a roxadustat nelegat (+70%) față de subiecții sănătoși. Caracteristicile farmacocinetice ale roxadustat la subiecții cu insuficiență hepatică gravă (Child-Pugh Clasa C) nu au fost studiate.

Interacțiuni cu alte medicamente

Pe baza datelor *in vitro*, roxadustat este un inhibitor al CYP2C8, BCRP, OATP1B1 și OAT3 (vezi pct. 4.5). Farmacocinetica rosiglitazonei (substrat moderat sensibil al CYP2C8) nu a fost afectată de administrarea concomitentă a roxadustat. Roxadustat poate fi un inhibitor al UGT1A1 pe cale intestinală, dar nu și hepatică și nu a demonstrat nicio inhibare a altor enzime metabolizante ale CYP sau a altor transportatori, sau inducția enzimelor CYP la concentrații relevante clinic. Nu există niciun efect semnificativ clinic al cărbunelui absorbant oral sau al omeprazolului asupra farmacocineticii roxadustat. Clopidogrel nu are niciun efect asupra expunerii la roxadustat la pacienții cu BCR.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii privind toxicitatea dozelor repetate

În studiul privind dozele repetate intermitente, desfășurat pe durata a 26 de săptămâni, la șobolan Sprague-Dawley sau Fisher, roxadustat la aproximativ de 4 până la 6 ori ASC total la doza maximă recomandată la om (DMRO) a avut ca rezultat descoperiri histopatologice, inclusiv valvulopatii ale valvelor aortice și atrioventriculare (A-V). Aceste descoperiri au fost prezente atât la animale care supraviețuiau la momentul încheierii studiului, cât și la animale eutanasiate mai devreme, în stare muribundă. Mai mult, rezultatele nu au fost în totalitate reversibile, deoarece s-au regăsit și la animale aflate la finalul unei perioade de recuperare de 30 de zile.

Farmacologia exacerbată care a avut ca rezultat eritropoieza excesivă a fost observată în studiile privind toxicitatea dozelor repetate efectuate la animal sănătos.

Modificările hematologice precum scăderea numărului de trombocite în circulație, precum și creșteri ale timpului de tromboplastină parțial activată și a timpului de protrombină, au fost observate la șobolan începând aproximativ de la de 2 ori ASC total la DMRO. Au fost observați trombi în măduva osoasă (expuneri sistematice la aproximativ de 7 ori valoarea ASC totală la DMRO la șobolan), rinichi (expuneri sistematice la aproximativ de 5 până la 6 ori valoarea ASC totală la MRHD la șobolan), plămâni (expuneri sistematice la aproximativ de 8 ori și de 2 ori valoarea ASC totală la MRHD la șobolan și, respectiv, maimuța cynomolgus) și în inimă (expuneri sistematice la aproximativ de 4 până la 6 ori valoarea ASC totală la DMRO la șobolan).

Siguranța asupra creierului

În studiul privind dozele repetate intermitente desfășurat pe parcursul a 26 de săptămâni la șobolan Sprague-Dawley, un animal, la aproximativ de 6 ori valoarea totală ASC la DMRO, a prezentat un rezultat histologic de necroză și glioză a creierului. La șobolanii Fisher tratați pe aceeași perioadă, a fost observată necroza creierului/hipocampusului la un total de patru animale, la aproximativ de 3 până la 5 ori valoarea ASC totală la DMRO.

Maimuțele cynomolgus cărora le-a fost administrat intermitent roxadustat timp de 22 sau 52 săptămâni nu au prezentat rezultate similare la expuneri sistematice de până la de aproximativ 2 ori valoarea ASC totală la DMRO.

Carcinogenitate și mutagenitate

Roxadustat a avut rezultate negative la testul *in vitro* de mutagenitate Ames, la testul *in vitro* de aberații cromozomiale în limfocite din sânge uman periferic și un test micronucleic *in vivo* la șoarece, la de 40 ori DMRO pe baza unei doze echivalente la om.

În studiile privind carcinogenitatea la șoarece și șobolan, animalelor le-a fost administrat roxadustat în regimul clinic de dozare de trei ori pe săptămână. Datorită clearance-ului rapid al roxadustat la rozătoare, expunerile sistematice nu au fost continue pe durata perioadei de dozare. În consecință, posibilele efecte carcinogene nevizate direct ar putea fi subestimate.

Într-un studiu de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la șoareci, creșteri semnificative ale incidenței carcinomului pulmonar bronhoalveolar au fost observate în grupurile cu doze mici și mari (expuneri sistematice de aproximativ 1 dată și aproximativ de 3 ori valoarea totală a ASC la DMRO). O creștere

semnificativă a apariției fibrosarcoamelor subcutanate a fost observată la femelele din grupul cu doză mare (expuneri sistemice de aproximativ de 3 ori ASC total la DMRO).

Într-un studiu de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la șobolani, o creștere semnificativă a incidenței adenomului glandei mamare a fost observată la nivelul mediu al dozei (expunere sistemică mai mică de 1 dată valoarea totală a ASC la DMRO). Cu toate acestea, descoperirea nu a avut legătură cu doza, iar incidența acestui tip de tumoră a fost mai mică la cel mai mare nivel testat al dozei (expunere sistemică de aproximativ de 2 ori valoarea ASC totală la DMRO) și, din acest motiv, nu a fost luată în considerare ca având legătură cu articolul testat.

În studiile clinice nu au fost obținute rezultate similare cu cele din studiile privind carcinogenitatea efectuate la șoarece și șobolan.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Roxadustat nu a avut niciun efect asupra împerecherii sau fertilității la șobolani masculi sau femele la aproximativ de 4 ori expunerea umană la DMRO. Cu toate acestea, la NOAEL la șobolani masculi, au existat scăderi în greutatea epididimului și a veziculelor seminale (cu lichid), fără efecte asupra fertilității masculine. Pentru toate rezultatele legate de organele de reproducere ale masculilor, NOEL a fost de 1,6 ori DMRO. La șobolani femele, au existat creșteri ale numărului de embrioni neviabili și pierderi post-implant la acest nivel al dozei față de animalele din grupul de control.

Rezultatele studiilor privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la șobolani și iepuri au demonstrat reducerea greutății corporale medii a feteșilor și puilor nou-născuți, o creștere a greutății medii a placentei, a avorturilor și a mortalității puilor nou-născuți.

Șobolanilor Sprague-Dawley gestați cărora li s-a administrat roxadustat zilnic de la implantarea prin închiderea palatului dur (zilele de gestație 7 – 17) au prezentat o greutate corporală redusă a feteșilor și o creștere a alterărilor scheletale, la aproximativ de 6 ori valoarea ASC total la DMRO. Roxadustat nu a avut niciun efect asupra supraviețuirii fetale post-implant.

Unui eșantion de iepuri gestați din Noua Zeelandă le-a fost administrat roxadustat în regim zilnic, de la ziua 7 de gestație până la ziua 19 de gestație și au fost efectuate operații cezariene în ziua 29 de gestație. Administrarea de roxadustat la expuneri sistemice de până la de aproximativ 3 ori ASC total la DMRO nu condus la descoperiri embrio-fetale. Cu toate acestea, un pui a fost avortat la aproximativ 1 dată ASC total la DMRO și 2 pui au fost avortați la aproximativ de 3 ori ASC total la DMRO, iar femelele care au avortat au prezentat un corp în stare slăbită.

În studiul de dezvoltare perinatală/postnatală la șobolani Sprague-Dawley, femelelor gestante le-a fost administrat roxadustat zilnic de la ziua 7 de gestație până la ziua 20 de lactație. Pe parcursul perioadei de lactație, puii femelelor cărora li s-a administrat roxadustat la aproximativ de 2 ori valoarea C_{max} totală la DMRO au prezentat o mortalitate ridicată în timpul perioadei de pre-înțarcare și au fost sacrificați la înțarcare. Puii femelelor cărora li s-a administrat roxadustat la doze care au rezultat în expuneri sistemice de aproximativ de 3 ori expunerea la om la DMRO au prezentat o scădere semnificativă a supraviețuirii la 21 de zile după naștere (indicele de lactație) comparativ cu puii din grupele de control.

Într-un studiu de cross-fostering (maternitate surogat), cele mai pronunțate efecte asupra viabilității puilor de șobolan au fost observate la puii expuși doar postnatal la roxadustat, iar viabilitatea puilor expuși la roxadustat până la naștere a fost mai mică decât cea a puilor neexpuși.

Studiul de cross-fostering în care puii de la șobolani neexpuși au fost încrucișați maternal cu femele tratate cu roxadustat (doza echivalentă la om de aproximativ 2 ori DMRO) au prezentat roxadustat în plasma puilor, indicând transferul de medicament prin lapte. Laptele de la aceste femele a conținut roxadustat. Puii care au fost expuși la laptele care conținea roxadustat au prezentat o rată de supraviețuire mai mică (85,1%) față de puii de la femele netratate, încrucișați cu femele mame surogat netratate (98,5% rată de supraviețuire). Greutatea corporală medie a puilor supraviețuitori expuși la

roxadustat în timpul perioadei de lactație a fost, de asemenea, mai mică decât a puilor din grupul de control (fără expunere *in utero* – fără expunere în lapte).

Siguranța cardiovasculară

Un studiu farmacologic privind siguranța cardiovasculară a demonstrat creșteri ale frecvenței cardiace după o unică administrare a 100 mg/kg de roxadustat la maimuță. Nu s-au înregistrat efecte la nivelul canalelor hERG sau pe ECG. Studii farmacologice suplimentare de siguranță efectuate la șobolan au demonstrat că roxadustat a redus rezistența periferică totală, urmată de o creștere reflexă a frecvenței cardiace începând de la o expunere de șase ori mai mare decât expunerea la DMRO.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză, microcristalină (E460 (i))

Croscarmeloză sodică (E468)

Povidonă (E1201)

Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul filmat

Alcool polivinilic (E1203)

Talc (E553b)

Macrogol (E1521)

Lac de aluminiu roșu Allura AC (E129)

Dioxid de titan (E171)

Lecitină (soia) (E322)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate, din PVC/Al, în cutie din carton conținând 12 x 1 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1574/001
EU/1/21/1574/002
EU/1/21/1574/003
EU/1/21/1574/004
EU/1/21/1574/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 august 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Evrenzo 20 mg comprimate filmate
roxadustat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține roxadustat 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză, urme de lecitină din soia și lac de aluminiu roșu Allura AC (E129).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

12x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu mestecați, rupeți sau zdrobiți comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1574/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

evrenzo 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evrenzo 20 mg comprimate
roxadustat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Evrenzo 50 mg comprimate filmate
roxadustat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține roxadustat 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză, urme de lecitină din soia și lac de aluminiu roșu Allura AC (E129).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

12x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu mestecați, rupeți sau zdrobiți comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1574/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

evrenzo 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evrenzo 50 mg comprimate
roxadustat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Evrenzo 70 mg comprimate filmate
roxadustat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține roxadustat 70 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză, urme de lecitină din soia și lac de aluminiu roșu Allura AC (E129).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

12x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu mestecați, rupeți sau zdrobiți comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1574/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

evrenzo 70 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evrenzo 70 mg comprimate
roxadustat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Evrenzo 100 mg comprimate filmate
roxadustat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține roxadustat 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză, urme de lecitină din soia și lac de aluminiu roșu Allura AC (E129).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

12x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu mestecați, rupeți sau zdrobiți comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1574/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

evrenzo 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evrenzo 100 mg comprimate
roxadustat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Evrenzo 150 mg comprimate filmate
roxadustat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține roxadustat 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză, urme de lecitină din soia și lac de aluminiu roșu Allura AC (E129).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

12x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu mestecați, rupeți sau zdrobiți comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1574/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

evrenzo 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evrenzo 150 mg comprimate
roxadustat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Evrenzo 20 mg comprimate filmate
Evrenzo 50 mg comprimate filmate
Evrenzo 70 mg comprimate filmate
Evrenzo 100 mg comprimate filmate
Evrenzo 150 mg comprimate filmate
roxadustat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Evrenzo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Evrenzo
3. Cum să luați Evrenzo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Evrenzo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Evrenzo și pentru ce se utilizează

Ce este Evrenzo

Evrenzo este un medicament care crește numărul de globule roșii sanguine și nivelul hemoglobinei din sângele dumneavoastră. Conține substanța activă roxadustat.

Pentru ce se utilizează Evrenzo

Evrenzo se folosește la tratarea adulților cu anemie simptomatică, care apare la pacienții cu boală cronică de rinichi. Anemie înseamnă că aveți prea puține globule roșii sanguine și că nivelul hemoglobinei este prea scăzut. În consecință, organismul dumneavoastră poate să nu primească suficient oxigen. Anemia poate provoca simptome precum starea de oboseală, de slăbiciune sau respirația dificilă.

Cum funcționează Evrenzo

Roxadustat, substanța activă din Evrenzo, funcționează crescând nivelul de HIF (factor inductibil prin hipoxie), o substanță din organism care crește producția de globule roșii sanguine atunci când nivelurile de oxigen sunt scăzute. Prin creșterea nivelurilor de HIF, medicamentul crește producția de globule roșii sanguine și ridică nivelul hemoglobinei (proteina din globulele roșii sanguine care transportă oxigen). Acest lucru îmbunătățește rezervele de oxigen din organismul dumneavoastră și poate reduce simptomele anemiei.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Evrenzo

Nu luați Evrenzo

- dacă sunteți alergic la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament. Evrenzo conține lecitină din soia.
- dacă sunteți alergic la roxadustat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă peste 6 luni, (Se recomandă, de asemenea, să evitați acest medicament în primele luni de sarcină – vezi secțiunea despre sarcină).
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Evrenzo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă suferiți de epilepsie sau ați avut vreodată convulsii sau crize.
- dacă aveți semne sau simptome de infecție, care pot include febră, transpirație sau frisoane, dureri în gât, vă curge nasul, aveți dificultăți de respirație, o stare de slăbiciune, confuzie, tuse, vărsături, diaree sau dureri abdominale, senzație de arsură în timpul urinării, piele înroșită sau dureroasă sau leziuni pe corp.
- dacă suferiți de o afecțiune hepatică.

Insuficiența renală cronică și anemia pot crește riscul de evenimente cardiovasculare și deces. Este important să vă gestionați anemia. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza nivelurile de hemoglobină și, de asemenea, va lua în considerare schema dumneavoastră de tratament, deoarece tratamentul pentru anemie și schimbarea tratamentelor pentru anemie pot avea un impact negativ asupra sănătății dumneavoastră din punct de vedere cardiovascular.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă faceți cheaguri de sânge:
 - la venele de la picioare (tromboză venoasă profundă sau TVP), semnele cărora pot include durere și/sau umflare a picioarelor, crampe sau o senzație de căldură în piciorului afectat;
 - la plămâni (embolie pulmonară sau EP), semnele cărora pot include pierdere bruscă a respirației, dureri în piept (de obicei, înrăutățite de respirație), un sentiment de neliniște, amețelă, o ușoară stare de confuzie sau leșin; bătăi rapide ale inimii, tuse (uneori cu sânge);
 - în calea de acces pentru hemodializă (tromboză de acces vascular sau TAV), care împiedică funcționarea accesului vascular; manifestările acestora pot include umflarea, înroșirea, întărirea sau îngroșarea pielii în jurul punctului de acces, supurarea în punctul de acces, absența senzației de vibrație („fior”) în zona de acces;
- dacă aveți un atac (convulsie sau criză) sau semne că poate să apară un atac, precum dureri de cap, starea de iritabilitate, teamă, confuzie sau sentimente neobișnuite;
- dacă aveți semne sau simptome de infecție, care pot include febră, transpirație sau frisoane, dureri în gât, vă curge nasul, aveți dificultăți de respirație, o stare de slăbiciune sau leșin, confuzie, tuse, vărsături, diaree sau dureri abdominale, arsuri în timpul urinării, piele înroșită sau dureroasă sau leziuni pe corp.

Utilizarea neadecvată poate duce la creșterea numărului de celule din sânge și, prin urmare, la îngroșarea sângelui. Acest lucru poate cauza probleme cardiace sau ale vaselor de sânge care pot pune viața în pericol.

Copii și adolescenții

Nu dați Evrenzo copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații suficiente în legătură cu utilizarea lui la această grupă de vârstă.

Evrenzo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Evrenzo poate afecta modul în care funcționează aceste medicamente sau aceste medicamente pot afecta modul în care funcționează Evrenzo.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului în special dacă ați luat sau luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente pentru reducerea concentrației de fosfat din sânge (denumite chelatori de fosfat) sau alte medicamente sau suplimente care conțin calciu, fier, magneziu sau aluminiu (denumite cationi multivalenți), cum sunt carbonat de sevelamer sau acetat de calciu. Trebuie să luați Evrenzo la cel puțin 1 oră după aceste medicamente sau suplimente. În caz contrar, roxadustat nu va fi absorbit în mod adecvat de organismul dumneavoastră.
- un medicament pentru tratarea gutei, denumit probenecid.
- medicamente utilizate pentru scăderea nivelului de colesterol, cum sunt simvastatină, atorvastatină sau rosuvastatină (denumite și „statine”) sau gemfibrozil.
- alte medicamente utilizare în tratarea anemiei, cum sunt agenții stimulatori ai eritropoiezei (ASE).

Dacă luați de obicei oricare dintre aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să le înlocuiască și să vă prescrie alt medicament pe parcursul tratamentului cu Evrenzo.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Evrenzo poate să dăuneze copilului dumneavoastră nenăscut. Nu se recomandă utilizarea Evrenzo în primele 6 luni de sarcină și nu trebuie luat în ultimele 3 luni de sarcină. Femeile care iau Evrenzo și care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție pe parcursul tratamentului cu Evrenzo și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză de Evrenzo. În cazul în care utilizați un contraceptiv hormonal, trebuie să utilizați și o metodă de tip barieră, cum ar fi un prezervativ sau o diafragmă.

Nu alăptați dacă vă aflați sub tratament cu Evrenzo. Nu se știe dacă Evrenzo trece în laptele matern și dacă poate să dăuneze copilului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea convulsiile, ca efect secundar (vezi pct. 4).

Evrenzo conține lactoză, lecitină din soia și lac de aluminiu roșu Allura AC

Evrenzo conține zahăr (lactoză), urme de arahide și soia (lecitină din soia) și un agent colorant azoic (lac de aluminiu roșu Allura AC). În cazul în care medicul dumneavoastră v-a spus că aveți o intoleranță la unele zaharuri sau că sunteți alergic la arahide, soia sau agenți coloranți azoici, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Evrenzo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Evrenzo să luați.

Medicul dumneavoastră vă va verifica în mod regulat nivelurile de hemoglobină și va crește sau reduce doza pe baza nivelurilor de hemoglobină.

Evrenzo se ia pe cale orală, sub formă de comprimate.

Cum se ia Evrenzo

- Luați doza de Evrenzo de trei ori pe săptămână, dacă nu ați primit alte indicații de la medicul dumneavoastră
- Nu luați niciodată Evrenzo în zile consecutive
- Luați Evrenzo în aceleași trei zile în fiecare săptămână
- Evrenzo poate fi luat cu alimente sau între mese
- Înghițiți comprimatele întregi
- Nu mestecați, rupeți sau zdrobiți comprimatele

Luați Evrenzo la cel puțin 1 oră după ce ați luat medicamente care reduc concentrația de fosfat din sânge (denumite chelatori de fosfat) sau alte medicamente sau suplimente care conțin calciu, fier, magneziu sau aluminiu (denumite cationi multivalenți).

Programul de administrare

Program de administrare de 3 ori pe săptămână

Evrenzo este furnizat în cutie cu blister care conține medicamentul necesar pentru 4 săptămâni (12 comprimate), divizate în 4 rânduri. Fiecare rând conține medicamentul pentru 1 săptămână (3 comprimate). Asigurați-vă că luați comprimatele pentru fiecare săptămână din același rând.

Doza dumneavoastră variază între 20 mg de trei ori pe săptămână până la maximum 400 mg de trei ori pe săptămână.

Frecvențe de administrare diferite

În cazuri excepționale (în funcție de nivelurile dumneavoastră de hemoglobină), medicul poate decide să reducă doza de Evrenzo la 20 mg de două ori sau o singură dată pe săptămână. În acest caz, medicul vă va explica în ce zile ale săptămânii trebuie să vă luați doza.

Este nevoie de mai mult de 1 comprimat pentru a alcătui o doză

În cele mai multe cazuri, veți avea o cutie cu 1 blister pe lună. În cazul în care doza dumneavoastră necesită mai mult de o cutie cu 1 blister, va trebui să luați câte un comprimat din fiecare blister pentru fiecare zi de administrare a dozei. Medicul dumneavoastră vă va explica când și câte comprimate să luați.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza nivelul hemoglobinei și poate întrerupe temporar tratamentul dacă nivelul hemoglobinei crește prea mult. Reîncepeți tratamentul doar la indicația medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Evrenzo trebuie să luați și când puteți începe să luați din nou medicamentul.

Dacă luați mai mult Evrenzo decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate sau o doză mai mare decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Evrenzo

- Nu luați niciodată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Dacă au rămas mai mult de 24 de ore (1 zi) până la următoarea doză programată, luați doza omisă cât mai curând posibil și luați doza următoare în următoarea zi programată.
- Dacă au rămas mai puțin de 24 de ore (1 zi) până la următoarea doză programată: săriți peste doza omisă și luați următoarea doză în următoarea zi programată.

Dacă încetați să luați Evrenzo

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse posibile pot fi grave. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări:

- cheag de sânge în venele de la picioare (tromboză venoasă profundă sau TVP) (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- cheag de sânge în plămâni (embolie pulmonară) (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- cheag de sânge în calea de acces pentru hemodializă (tromboză de acces vascular sau TAV) care provoacă închiderea sau împiedicarea funcționării accesului vascular dacă folosiți o fistulă sau un graft pentru accesul la dializă (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
- crize și semne care anunță apariția crizelor (convulsii sau atacuri) (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- sepsis, o infecție gravă sau care, în cazuri rare, poate pune viața în pericol (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- roșeață și descumare a pielii pe o suprafață mai mare a corpului, care pot fi însoțite de mâncărime sau durere (dermatită exfoliativă) (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Alte reacții adverse posibile

Foarte frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- cantitate crescută de potasiu
- tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială)
- stare de rău (greață)
- diaree
- umflare cauzată de retenția de lichide în extremități (edem periferic)

Frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dificultăți de somn (insomnie)
- durere de cap
- vărsături
- constipație

Mai puțin frecvente (care pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- nivel crescut al bilirubinei în sânge

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- scăderea funcției tiroidiene

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Evrenzo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Evrenzo

Evrenzo 20 mg:

- Substanța activă este roxadustat. Fiecare comprimat conține roxadustat 20 mg.

Evrenzo 50 mg:

- Substanța activă este roxadustat. Fiecare comprimat conține roxadustat 50 mg.

Evrenzo 70 mg:

- Substanța activă este roxadustat. Fiecare comprimat conține roxadustat 70 mg.

Evrenzo 100 mg:

- Substanța activă este roxadustat. Fiecare comprimat conține roxadustat 100 mg.

Evrenzo 150 mg:

- Substanța activă este roxadustat. Fiecare comprimat conține roxadustat 150 mg.

Celelalte componente sunt:

- nucleul comprimatului: monohidrat de lactoză, celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468), povidonă (E1201), stearat de magneziu (E470b).
- învelișul filmat: alcool polivinilic (E1203), talc (E553b), macrogol (E1521), lac de aluminiu roșu Allura AC (E129), dioxid de titan (E171), lecitină (soia) (E322).

Cum arată Evrenzo și conținutul ambalajului

Evrenzo 20 mg sunt comprimate filmate ovale, de culoare roșie, marcat cu „20” pe o parte.

Evrenzo 50 mg sunt comprimate filmate ovale, de culoare roșie, marcat cu „50” pe o parte.

Evrenzo 70 mg sunt comprimate filmate rotunde, de culoare roșie, marcat cu „70” pe o parte.

Evrenzo 100 mg sunt comprimate filmate ovale, de culoare roșie, marcat cu „100” pe o parte.

Evrenzo 150 mg sunt comprimate filmate cu formă migdalată, de culoare roșie, marcat cu „150” pe o parte.

Fiecare cutie conține 12 x 1 comprimate filmate în blister din PVC/aluminiu perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

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 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800783 5018

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru roxadustat, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre Hipotiroidismul Secundar din studiile clinice, literatura de specialitate, raportările spontane care includ în unele cazuri o strânsă relație temporală, prin remitere la întreruperea tratamentului și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între roxadustat și hipotiroidismul secundar este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament, pentru medicamentele care conțin roxadustat trebuie actualizate în mod corespunzător.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru roxadustat, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin roxadustat este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.