

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evrenzo 20 mg comprimidos recubiertos con película
Evrenzo 50 mg comprimidos recubiertos con película
Evrenzo 70 mg comprimidos recubiertos con película
Evrenzo 100 mg comprimidos recubiertos con película
Evrenzo 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Evrenzo 20 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 20 mg de roxadustat.

Evrenzo 50 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 50 mg de roxadustat.

Evrenzo 70 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 70 mg de roxadustat.

Evrenzo 100 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 100 mg de roxadustat.

Evrenzo 150 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 150 mg de roxadustat.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene 40,5 mg de lactosa, 0,9 mg de laca de aluminio rojo Allura AC y 0,21 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido recubierto con película de 50 mg contiene 101,2 mg de lactosa, 1,7 mg de laca de aluminio rojo Allura AC y 0,39 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido recubierto con película de 70 mg contiene 141,6 mg de lactosa, 2,1 mg de laca de aluminio rojo Allura AC y 0,47 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido recubierto con película de 100 mg contiene 202,4 mg de lactosa, 2,8 mg de laca de aluminio rojo Allura AC y 0,63 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido recubierto con película de 150 mg contiene 303,5 mg de lactosa, 3,7 mg de laca de aluminio rojo Allura AC y 0,84 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos).

Evrenzo 20 mg comprimidos

Comprimidos ovalados (aproximadamente 8 mm × 4 mm) de color rojo con el número "20" en bajo relieve en una de sus caras.

Evrenzo 50 mg comprimidos

Comprimidos ovalados (aproximadamente 11 mm × 6 mm) de color rojo con el número "50" en bajo relieve en una de sus caras.

Evrenzo 70 mg comprimidos

Comprimidos redondos (aproximadamente 9 mm) de color rojo con el número "70" en bajo relieve en una de sus caras.

Evrenzo 100 mg comprimidos

Comprimidos ovalados (aproximadamente 14 mm × 7 mm) de color rojo con el número "100" en bajo relieve en una de sus caras.

Evrenzo 150 mg comprimidos

Comprimidos de forma almendrada (aproximadamente 14 mm × 9 mm) de color rojo con el número "150" en bajo relieve en una de sus caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Evrenzo está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica (ERC).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con roxadustat debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia. Antes de iniciar el tratamiento con Evrenzo y de adoptar cualquier decisión que implique un aumento de la dosis, se deben evaluar todas las demás causas de la anemia.

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de enfermedad; es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Además de la presencia de síntomas de anemia, criterios como la tasa de caída de concentración de hemoglobina (Hb), la respuesta previa al tratamiento con hierro y el riesgo de necesitar transfusión de eritrocitos podría ser relevante en la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Posología

La dosis adecuada de roxadustat se debe tomar por vía oral tres veces a la semana y nunca en días consecutivos.

La dosis se debe individualizar para alcanzar y mantener los niveles de Hb objetivo de 10 a 12 g/dl como se describe a continuación.

El tratamiento con roxadustat no se debe continuar más de 24 semanas si no se consigue un aumento clínicamente significativo en los niveles de Hb. Se deben buscar causas alternativas para la respuesta insuficiente y tratar antes de volver a iniciar el tratamiento con Evrenzo.

Dosis inicial al principio del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, es preciso asegurar que las reservas de hierro son suficientes.

Pacientes no tratados actualmente con un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE)

Para los pacientes que inician el tratamiento de la anemia no tratados anteriormente con AEE, la dosis inicial recomendada de roxadustat es 70 mg tres veces a la semana, en el caso de los pacientes que pesan menos de 100 kg, y de 100 mg tres veces a la semana, en el caso de los pacientes que pesan 100 kg o más.

Conversión de pacientes tratados con un AEE

Los pacientes que están recibiendo tratamiento con un AEE pueden cambiar al tratamiento con roxadustat. Sin embargo, la conversión de los pacientes en diálisis que están estables y reciben

tratamiento con un AEE, se debe considerar solo cuando exista una razón clínica válida (ver secciones 4.4 y 5.1).

La conversión de los pacientes que no reciben diálisis y que están estables en tratamiento con un AEE no se ha investigado. La decisión de tratar a estos pacientes con roxadustat debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual.

La dosis inicial recomendada de roxadustat se determina a partir de la dosis media prescrita de AEE en las 4 semanas anteriores a la conversión (ver Tabla 1). La primera dosis de roxadustat debe sustituir a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1. Dosis iniciales de roxadustat para tomar tres veces a la semana en caso de conversión de un paciente tratado con un AEE

Dosis de darbepoetina alfa por vía intravenosa o subcutánea (microgramos/semana)	Epoetina por vía intravenosa o subcutánea (UI/semana)	Dosis de metoxi-polietilenglicol epoetina beta por vía intravenosa o subcutánea (microgramos/mes)	Dosis de roxadustat (miligramos tres veces a la semana)
Menos de 25	Menos de 5 000	Menos de 80	70
De 25 a menos de 40	De 5 000 hasta 8 000	De 80 hasta 120 incluido	100
De 40 hasta 80 incluido	Más de 8 000 hasta 16 000 incluido	Más de 120 hasta 200 incluido	150
Más de 80	Más de 16 000	Más de 200	200

AEE: agente estimulante de la eritropoyesis

Ajuste de la dosis y monitorización de la hemoglobina (Hb)

La dosis de mantenimiento individualizada oscila entre 20 mg y 400 mg tres veces a la semana (ver sección *Dosis máxima recomendada*). Los niveles de Hb se deben monitorizar cada dos semanas hasta que el nivel objetivo de Hb de 10 a 12 g/dl se haya alcanzado y estabilizado y, posteriormente, cada 4 semanas o siempre que esté clínicamente indicado.

La dosis de roxadustat se puede ajustar arriba o abajo de manera escalonada partiendo de la dosis inicial transcurridas 4 semanas desde el inicio del tratamiento y, posteriormente, cada 4 semanas, excepto si el nivel de Hb aumenta en más de 2 g/dl, en cuyo caso la dosis se deberá reducir un paso inmediatamente. Cuando se vaya a ajustar la dosis de roxadustat, es necesario tener en cuenta el nivel de Hb actual y la tasa de cambio en el nivel de Hb correspondiente a las últimas 4 semanas, así como seguir los pasos de ajuste de la dosis determinados por el algoritmo de ajuste de dosis descrito en la Tabla 2.

El ajuste de la dosis escalonado arriba o abajo debe seguir la secuencia de las dosis disponibles: 20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (solo para pacientes con ERC en diálisis).

Tabla 2. Reglas para el ajuste de la dosis

Cambio en el nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores¹	Nivel de Hb actual (g/dl):			
	Inferior a 10,5	10,5 a 11,9	12,0 a 12,9	13,0 o superior
Cambio en el valor de más de +1,0 g/dl	Ningún ajuste	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	Interrumpir la pauta, monitorizar el nivel de Hb

Cambio en el nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores ¹	Nivel de Hb actual (g/dl):			
	Inferior a 10,5	10,5 a 11,9	12,0 a 12,9	13,0 o superior
Cambio en el valor entre -1,0 y +1,0 g/dl	Aumentar la dosis un paso	Ningún ajuste	Reducir la dosis un paso	y, cuando el nivel de Hb sea inferior a 12,0 g/dl, reanudar con una dosis dos pasos menor
Cambio en el valor de menos de -1,0 g/dl	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún ajuste	

La dosis de roxadustat no se debe ajustar con una frecuencia superior a una vez cada 4 semanas, excepto si el nivel de Hb aumenta en más de 2 g/dl en cualquier momento durante un periodo de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se deberá reducir un paso inmediatamente.

¹Cambio en el nivel de hemoglobina (Hb) durante las 4 semanas anteriores = (valor de Hb actual) - (valor de Hb anterior obtenido 4 semanas antes).

Si fuera necesario reducir aún más la dosis para un paciente que ya recibe la dosis más baja (20 mg tres veces a la semana), no se debe reducir esta dosis de 20 mg partiendo el comprimido, sino reduciendo la frecuencia de dosis a dos veces a la semana. Si fuera necesario reducir la dosis todavía más, es posible reducir una vez más la frecuencia de dosis a una vez a la semana.

Dosis de mantenimiento

Después de la estabilización en los niveles de Hb objetivo entre 10 y 12 g/dl, es necesario seguir monitorizando periódicamente los niveles de Hb y respetar las reglas para el ajuste de la dosis (ver Tabla 2).

Pacientes que inician la diálisis durante el tratamiento con roxadustat

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis específico para los pacientes con ERC que inician la diálisis mientras reciben tratamiento con roxadustat. En este caso, se deben seguir las reglas normales para el ajuste de la dosis (ver Tabla 2).

Tratamiento concomitante con roxadustat e inductores o inhibidores

En caso de iniciar o suspender el tratamiento concomitante con inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) o inductores potentes (p. ej., rifampicina) de CYP2C8 o con inhibidores (p. ej., probenecid) de UGT1A9: los niveles de Hb deben monitorizarse periódicamente sin dejar de seguir las reglas para el ajuste de la dosis (ver Tabla 2; ver también secciones 4.5 y 5.2).

Dosis máxima recomendada

Pacientes que no reciben diálisis no superar la dosis de roxadustat de 3 mg/kg de peso corporal o de 300 mg tres veces a la semana, la que sea más baja.

Pacientes que reciben diálisis no superar la dosis de roxadustat de 3 mg/kg de peso corporal o de 400 mg tres veces a la semana, la que sea más baja.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis y falta más de 1 día para la siguiente dosis programada, la dosis olvidada se debe tomar tan pronto como sea posible. Si falta 1 día o menos para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día que esté programada. En cualquiera de los dos casos, la pauta posológica habitual se debe reanudar a continuación.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis inicial en personas de edad avanzada (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A según la clasificación de Child-Pugh) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Se recomienda actuar con precaución siempre que se prescriba roxadustat a pacientes con insuficiencia hepática moderada. La dosis inicial se debe reducir a la mitad o al nivel de dosis más próximo a la mitad de la dosis inicial, al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh). No se recomienda el uso de Evrenzo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh) puesto que la seguridad y la eficacia no se han evaluado en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de Evrenzo se deben tomar por vía oral con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros y no masticar, partir ni triturar debido a la ausencia de datos clínicos en estas circunstancias y para proteger el núcleo fotosensible del comprimido de la fotodegradación.

Los comprimidos se deben tomar al menos 1 hora después de la administración de quelantes de fosfato (excepto lantano) u otros medicamentos que contengan cationes multivalentes como calcio, hierro, magnesio o aluminio (ver secciones 4.5 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Evrenzo está contraindicado en las circunstancias siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo, al cacahuete, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo cardiovascular y de mortalidad

En general, se ha estimado que el riesgo cardiovascular y de mortalidad asociado al tratamiento con roxadustat es comparable al riesgo cardiovascular y de mortalidad asociado al tratamiento con los AEE basándose en los datos de la comparación directa de ambos tratamientos (ver sección 5.1). Puesto que, para los pacientes con anemia asociada a la ERC y que no reciben diálisis, no se pudo estimar el riesgo frente a placebo con suficiente confianza, la decisión de tratar a estos pacientes con roxadustat se debe basar en consideraciones similares a las que se aplicarían antes de iniciar un tratamiento con un AEE. Además, se han identificado varios factores que pueden aumentar el riesgo, entre los que se incluyen la falta de respuesta al tratamiento y la conversión de pacientes estables en diálisis tratados con AEE (ver secciones 4.2 y 5.1). Si no hay respuesta, el tratamiento con roxadustat no se debe continuar más allá de 24 semanas tras el inicio del tratamiento (ver sección 4.2). La conversión de los pacientes en diálisis que están estables y reciben tratamiento con un AEE, se debe considerar solo cuando exista una razón clínica válida (ver sección 4.2). Para los pacientes estables tratados con AEE, con anemia asociada a ERC y que no reciben diálisis, este riesgo no se pudo estimar, dado que no se ha estudiado a estos pacientes. La decisión de tratar a estos pacientes con roxadustat debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual.

Acontecimientos vasculares trombóticos

El riesgo notificado de acontecimientos vasculares trombóticos (AVT) se debe valorar detenidamente frente a los beneficios que se pueden derivar del tratamiento con roxadustat, concretamente en pacientes con factores de riesgo de AVT preexistentes, incluyendo obesidad y antecedentes de AVT (p ej., trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]). Entre los pacientes de los estudios clínicos realizados, la trombosis venosa profunda se notificó como acontecimiento frecuente y la

embolia pulmonar como acontecimiento poco frecuente. La mayoría de los casos de TVP y EP fueron graves.

Se han notificado casos de accidentes cerebrovasculares, incluidos casos mortales de infarto cerebral, en pacientes tratados con roxadustat.

La trombosis del acceso vascular (TAV) se notificó como acontecimiento muy frecuente entre los pacientes con ERC que recibieron diálisis en los estudios clínicos realizados (ver sección 4.8).

Entre los pacientes con ERC en diálisis, las tasas de TAV en pacientes tratados con roxadustat alcanzaron el nivel más alto en las primeras 12 semanas después del inicio del tratamiento, cuando los valores de Hb eran superiores a 12 g/dl y en caso de aumento de los niveles de Hb superior a 2 g/dl durante un periodo de 4 semanas. Se recomienda monitorizar los niveles de Hb y ajustar la dosis según las reglas para el ajuste de la dosis (ver Tabla 2) para evitar niveles de Hb superiores a 12 g/dl y aumentos de Hb superiores a 2 g/dl durante un periodo de 4 semanas.

Es preciso evaluar cuanto antes a los pacientes con signos y síntomas de AVT y tratarlos según el protocolo de referencia. La decisión de interrumpir o suspender el tratamiento debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual.

Crisis

Entre los pacientes en tratamiento con roxadustat de los estudios clínicos realizados, las crisis se notificaron como acontecimiento frecuente (ver sección 4.8). Roxadustat se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de crisis (convulsiones o ataques), epilepsia o enfermedades asociadas a una predisposición a experimentar actividad de este tipo, como infecciones del sistema nervioso central (SNC). La decisión de interrumpir o suspender el tratamiento debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual.

Infecciones graves

Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron neumonía e infecciones del tracto urinario. Es preciso evaluar cuanto antes a los pacientes con signos y síntomas de una infección y tratarlos según el protocolo de referencia.

Sepsis

La sepsis fue una de las infecciones graves notificadas con más frecuencia e incluyeron casos mortales. Es preciso evaluar cuanto antes a los pacientes con signos y síntomas de sepsis (p. ej., una infección que se extiende a todo el organismo con presión arterial baja y posibilidad de fallo orgánico) y tratarlos según el protocolo de referencia.

Hipotiroidismo secundario

Se han observado casos de hipotiroidismo secundario con el uso de roxadustat (ver sección 4.8). Estas reacciones fueron reversibles con la retirada de roxadustat. Se recomienda la monitorización de la función tiroidea cuando esté clínicamente indicado.

Respuesta insuficiente a la terapia

Una respuesta insuficiente a la terapia con roxadustat debe suscitar la búsqueda de los factores causales. Las carencias de nutrientes se deben corregir. Infecciones intercurrentes, pérdida de sangre oculta, hemólisis, toxicidad por aluminio grave, enfermedades hematológicas subyacentes o mielofibrosis también pueden comprometer la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la determinación del recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han descartado las causas típicas de la ausencia de respuesta y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la opción de realizar un examen de la médula ósea. En ausencia de una causa identificable para una respuesta insuficiente al tratamiento, el tratamiento con Evrenzo no se debe continuar durante un periodo de más de 24 semanas.

Insuficiencia hepática

Es fundamental actuar con precaución siempre que se administre roxadustat a pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh). No se recomienda el uso de Evrenzo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Embarazo y anticoncepción

El tratamiento con roxadustat no se debe iniciar en mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas, mujeres embarazadas ni mujeres a las que se les diagnostica anemia asociada a ERC durante el embarazo. En estos casos, se deberá iniciar una terapia alternativa, si procede. Si el embarazo se produce en el periodo de administración de roxadustat, es preciso suspender el tratamiento e iniciar un tratamiento alternativo, si procede. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y, como mínimo, durante la semana posterior a la última dosis de Evrenzo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Uso indebido

El uso indebido puede provocar un aumento excesivo del hematocrito. Esto puede ir asociado a complicaciones potencialmente mortales del sistema cardiovascular.

Excipientes

Evrenzo contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Evrenzo contiene laca de aluminio rojo Allura AC (ver sección 6.1) que puede causar reacciones alérgicas.

Evrenzo contiene trazas de lecitina de soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos en roxadustat

Quelantes de fosfato y otros productos que contienen cationes multivalentes

La administración simultánea de roxadustat con los quelantes de fosfato carbonato de sevelamer o acetato de calcio en sujetos sanos redujo el área bajo la curva (AUC) de roxadustat en un 67 % y un 46 % y la concentración máxima ($C_{\max}$) en un 66 % y un 52 %, respectivamente. Roxadustat puede formar un quelato con cationes multivalentes como los de los quelantes de fosfato u otros productos que contienen calcio, hierro, magnesio o aluminio. La administración espaciada de quelantes de fosfato (con una diferencia de al menos 1 hora) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la exposición a roxadustat en pacientes con ERC. Los comprimidos se deben tomar al menos 1 hora después de la administración de quelantes de fosfato u otros medicamentos o suplementos que contengan cationes multivalentes (ver sección 4.2). Esta restricción no se aplica a carbonato de lantano, dado que la administración simultánea de roxadustat con carbonato de lantano no causó un cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8 o UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de CYP2C8 y UGT1A9. La administración simultánea de roxadustat con gemfibrozilo (inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) o probenecid (inhibidor de UGT y OAT1/OAT3) en sujetos sanos aumentó el AUC de roxadustat 2,3 veces y la $C_{\max}$ 1,4 veces. Es preciso monitorizar los niveles de Hb al iniciar o suspender el tratamiento concomitante con gemfibrozilo, probenecid, otros inhibidores o inductores potentes de CYP2C8 u otros inhibidores potentes de UGT1A9. La dosis de roxadustat se debe ajustar según indique la monitorización de los niveles de Hb y siguiendo siempre las reglas para el ajuste de la dosis (ver Tabla 2).

Efectos de roxadustat en otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BCRP

Roxadustat es un inhibidor de BCRP y OATP1B1. Estos transportadores desempeñan una función importante en la captación intestinal y hepática y eflujo de estatinas. La administración simultánea de 200 mg de roxadustat con simvastatina en sujetos sanos aumentó el AUC y la $C_{\max}$ de

simvastatina 1,8 y 1,9 veces, respectivamente, y el AUC y la C_{max} de ácido de simvastatina (el metabolito activo de simvastatina) 1,9 y 2,8 veces, respectivamente. Las concentraciones de simvastatina y ácido de simvastatina también aumentaron cuando se administró simvastatina 2 horas antes o 4 o 10 horas después de roxadustat. La administración simultánea de 200 mg de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y la C_{max} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente. La administración simultánea de 200 mg de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y la C_{max} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

Cabe esperar que se produzcan interacciones con otras estatinas. Cuando se administren simultáneamente con roxadustat, es necesario tener en cuenta esta interacción, monitorizar al paciente para detectar reacciones adversas asociadas a las estatinas y determinar la necesidad de reducir la dosis de la estatina. Se debe consultar la información de prescripción de la estatina correspondiente para decidir la dosis adecuada de estatina para cada paciente de manera individual.

Roxadustat puede aumentar la exposición plasmática de otros medicamentos que son sustratos de BCRP o OATP1B1. Monitoree al paciente para detectar reacciones adversas asociadas a los medicamentos administrados simultáneamente y ajustar la dosis como corresponda.

Roxadustat y AEE

No se recomienda combinar la administración de roxadustat y AEE puesto que esta combinación no se ha estudiado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo, mujeres en edad fértil y métodos anticonceptivos

No hay datos relativos al uso de roxadustat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Roxadustat está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

No se recomienda utilizar roxadustat durante el primer y el segundo trimestre del embarazo (ver sección 4.4).

Si el embarazo se produce en el periodo de administración de Evrenzo, es preciso suspender el tratamiento y cambiar a tratamientos alternativos, si procede (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si roxadustat/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que roxadustat se excreta en la leche (para más información ver sección 5.3). Evrenzo está contraindicado durante la lactancia (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

En los estudios realizados en animales, no se observaron efectos de roxadustat en la fertilidad de machos ni de hembras. No obstante, sí se observaron cambios en los órganos reproductores de las ratas macho. Se desconocen los efectos potenciales de roxadustat en la fertilidad masculina en humanos. Con una dosis maternotóxica, se observó un aumento en el número de casos de pérdida embrionaria (ver sección 5.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y, como mínimo, durante la semana posterior a la última dosis de Evrenzo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de roxadustat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado casos de crisis durante el tratamiento con Evrenzo (ver sección 4.4). Por tanto, es preciso proceder con precaución siempre que se conduzcan o usen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Evrenzo se evaluó en 3 542 pacientes no dependientes de diálisis (NDD) y 3 353 pacientes dependientes de diálisis (DD) con anemia en ERC que habían recibido al menos una dosis de roxadustat.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) asociadas a roxadustat son hipertensión (13,9 %), trombosis del acceso vascular (12,8 %), diarrea (11,8 %), edema periférico (11,7 %), hipercalemia (10,9 %) y náuseas (10,2 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) asociadas a roxadustat fueron sepsis (3,4 %), hipercalemia (2,5 %), hipertensión (1,4 %) y trombosis venosa profunda (1,2 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos y/o en la experiencia poscomercialización se enumeran en esta sección por categoría de frecuencia.

Las categorías de frecuencia se definen del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Hipotiroidismo secundario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipercalemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Crisis, cefalea
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión, trombosis del acceso vascular (TAV) ¹
	Frecuentes	Trombosis venosa profunda (TVP)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
	Frecuentes	Estreñimiento, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Dermatitis exfoliativa generalizada (DEG)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Hormona estimulante del tiroides (TSH) en sangre disminuida, cobre en sangre elevado

¹Esta reacción adversa se asocia a pacientes con ERC que reciben diálisis durante el tratamiento con roxadustat.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos vasculares trombóticos

En pacientes con ERC que no recibieron diálisis, los acontecimientos de TVP fueron poco frecuentes; se produjeron en un 1,0 % (0,6 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 0,2 % (0,2 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de placebo. En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjeron acontecimientos de TVP en un 1,3 % (0,8 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 0,3 % (0,1 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE (ver sección 4.4).

En pacientes con ERC que no recibieron diálisis, se produjo embolia pulmonar en un 0,4 % (0,2 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 0,2 % (0,1 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de placebo. En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjo embolia pulmonar en un 0,6 % (0,3 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 0,5 % (0,3 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE (ver sección 4.4).

En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjo trombosis del acceso vascular en un 12,8 % (7,6 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 10,2 % (5,4 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE (ver sección 4.4).

Crisis

En pacientes con ERC que no recibieron diálisis, se produjeron crisis en un 1,1 % (0,6 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 0,2 % (0,2 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de placebo (ver sección 4.4).

En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjeron crisis en un 2,0 % (1,2 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 1,6 % (0,8 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE (ver sección 4.4).

Sepsis

En pacientes con ERC que no recibieron diálisis, se produjo sepsis en un 2,1 % (1,3 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 0,4 % (0,3 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de placebo. En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjo sepsis en un 3,4 % (2,0 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 3,4 % (1,8 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE (ver sección 4.4).

Reacciones cutáneas

La dermatitis exfoliativa generalizada, que forma parte de las reacciones adversas cutáneas graves (RACG), se ha notificado durante la vigilancia postcomercialización y ha mostrado una asociación con el tratamiento con roxadustat (frecuencia no conocida).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis supraterapéuticas únicas de 5 mg/kg (hasta 510 mg) de roxadustat en sujetos sanos se han asociado a aumento transitorio de la frecuencia cardíaca, aumento de la frecuencia de dolor musculoesquelético leve a moderado, cefaleas, taquicardia sinusal y, con menos frecuencia, presión arterial baja; en cualquier caso, todos estos acontecimientos no fueron graves. La sobredosis de roxadustat puede elevar los niveles de Hb por encima del nivel objetivo (10 - 12 g/dl), lo que se debe controlar mediante la suspensión o la reducción de la dosis de roxadustat (ver sección 4.2), seguida de

la monitorización exhaustiva y el inicio del tratamiento clínicamente indicado. La hemodiálisis no elimina de forma significativa roxadustat ni sus metabolitos (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparaciones antianémicas, otras preparaciones antianémicas, código ATC: B03XA05.

Mecanismo de acción

Roxadustat es un inhibidor de la prolin hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PHI, por sus siglas en inglés). La actividad de las enzimas HIF-PH controla los niveles intracelulares del HIF, un factor de transcripción que regula la expresión de los genes que intervienen en la eritropoyesis. La activación de la ruta HIF es importante en la respuesta adaptativa a la hipoxia para aumentar la producción de eritrocitos. Mediante la inhibición reversible de HIF-PH, roxadustat estimula una respuesta eritropoyética coordinada que incluye el aumento de los niveles de eritropoyetina endógena plasmática (EPO), la regulación de las proteínas transportadoras de hierro y la reducción de la hepcidina (una proteína reguladora del hierro que aumenta durante la inflamación en la ERC). Esto resulta en la mejora de la biodisponibilidad del hierro, el aumento de la producción de hemoglobina y de la masa eritrocitaria.

Efectos farmacodinámicos

Efectos en el intervalo QTc y la frecuencia cardíaca

Un estudio riguroso del intervalo QT (TQT, por sus siglas en inglés) en sujetos sanos que recibieron roxadustat en una dosis terapéutica única de 2,75 mg/kg y una dosis supraterapéutica única de 5 mg/kg (hasta 510 mg) no reveló ninguna prolongación del intervalo QTc. El mismo estudio riguroso del intervalo QT demostró un aumento de la frecuencia cardíaca corregida por placebo de hasta un máximo de 9 a 10 lpm transcurridas de 8 a 12 h desde la administración de la dosis de 2,75 mg/kg y de hasta un máximo de 15 a 18 lpm transcurridas de 6 a 12 h desde la administración de la dosis de 5 mg/kg.

Eficacia clínica y seguridad

Programa de desarrollo en anemia con ERC

La eficacia y la seguridad de roxadustat se evaluaron durante un periodo mínimo de 52 semanas en el marco de un programa de fase III de ámbito mundial que constó de 8 estudios multicéntricos y aleatorizados en pacientes con anemia asociada a la ERC no dependientes de diálisis (NDD) y dependientes de diálisis (DD) (ver Tabla 4).

De los estudios en pacientes NDD con ERC en estadio 3–5, tres fueron estudios doble ciego controlados con placebo (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) y uno fue un estudio abierto controlado con AEE (DOLOMITES, 1517-CL-0610) en el que se utilizó darbepoetina alfa como comparador. Todos los estudios NDD evaluaron la eficacia y la seguridad en pacientes no tratados previamente con AEE, corrigiendo y posteriormente manteniendo el nivel de Hb en el intervalo objetivo de 10 a 12 g/dl (enfoque de corrección de Hb).

Cuatro estudios DD abiertos controlados con AEE (control: epoetina alfa y/o darbepoetina alfa) en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal evaluaron la eficacia y la seguridad con distintos enfoques:

- Con un enfoque de corrección de la Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- Con un enfoque de conversión de un tratamiento previo con AEE para mantener el nivel de Hb en el intervalo objetivo (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- O combinando ambos enfoques: corrección del nivel de Hb y conversión de un tratamiento previo con AEE (ROCKIES, D5740C00002).

Los pacientes que participaron en los estudios NDD tenían ERC en estadio 3 a 5 y no estaban recibiendo diálisis. Todos los pacientes presentaban un nivel medio de Hb $\leq 10,0$ g/dl, excepto los pacientes del estudio DOLOMITES (1517-CL-0610), que permitió un nivel medio de Hb $\leq 10,5$ g/dl. En cuanto a los niveles de ferritina, debían ser ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) o ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Excepto para los pacientes del estudio OLYMPUS (D5740C00001), que permitió el tratamiento con AEE hasta 6 semanas antes de la aleatorización, era necesario que los pacientes no hubieran recibido ningún tratamiento con AEE en las 12 semanas anteriores a la aleatorización.

Los pacientes en los estudios DD tenían que estar recibiendo diálisis: pacientes dependientes de diálisis estable (DD estable) en el estudio PYRENEES (1517-CL-0613), que se definió como diálisis durante un periodo superior a 4 meses; o pacientes dependientes de diálisis incidente (DD incidente) en el caso del estudio HIMALAYAS (FGCL-4592-063), que se definió como diálisis durante un periodo ≥ 2 semanas pero ≤ 4 meses. Los estudios SIERRAS (FGCL-4592-064) y ROCKIES (D5740C00002) incluyeron pacientes DD estable (aproximadamente del 80 al 90 %) y DD incidente (aproximadamente del 10 al 20 %). Los niveles de ferritina debían ser ≥ 100 ng/ml en todos los pacientes. Todos los pacientes tenían que haber recibido AEE por vía intravenosa o subcutánea durante al menos 8 semanas antes de la aleatorización, excepto aquellos pacientes del estudio HIMALAYAS (FGCL-4592-063) en el que se excluyeron los pacientes que habían recibido cualquier tratamiento con AEE en las 12 semanas anteriores a la aleatorización.

El tratamiento con roxadustat siguió los principios de dosificación descritos en la sección 4.2. Las características demográficas y basales de cada estudio eran comparables entre el grupo control y el grupo roxadustat. La mediana de edad en el momento de la aleatorización era de 55 a 69 años, con entre un 16,6 % y un 31,1 % de los pacientes en el intervalo de edad de 65–74 y entre un 6,8 % y un 35 % de los pacientes en el grupo de ≥ 75 años de edad. El porcentaje de pacientes mujeres oscilaba entre el 40,5 % y el 60,7 %. Las razas con más representación en los estudios eran: blanca, negra o afroamericana y asiática. Las etiologías de la ERC más frecuentes eran nefropatía diabética y nefropatía hipertensiva. La mediana de los niveles de Hb oscilaba entre 8,60 y 10,78 g/dl. Aproximadamente el 50–60 % de los pacientes NDD y el 80–90 % de los pacientes DD tenían reservas de hierro normales al inicio de los estudios.

Los datos de siete estudios de fase III se combinaron en dos poblaciones independientes (tres NDD y cuatro DD) (ver Tabla 4).

En el grupo combinado NDD se incluyeron los datos de tres estudios NDD controlados con placebo (2 386 pacientes que recibieron roxadustat; 1 884 pacientes que recibieron placebo). Los datos del estudio de fase III DOLOMITES en NDD controlado con AEE (1517-CL-0610; 323 pacientes que recibieron roxadustat y 293 pacientes que recibieron darbepoetina alfa) no se incluyeron en los análisis de los datos NDD combinados, ya que este estudio era el único estudio abierto y con control activo realizado en la población NDD.

En el grupo combinado DD se incluyeron los datos de cuatro estudios DD controlados con AEE (2 354 pacientes que recibieron roxadustat; 2 360 pacientes que recibieron un AEE [epoetina alfa y/o darbepoetina alfa]). En el grupo combinado DD, se definieron dos subgrupos para reflejar los dos enfoques de tratamiento:

- Los pacientes de la población DD en diálisis durante más de 2 semanas y menos de 4 meses se denominaron "pacientes DD incidente" (grupo DD incidente); este término refleja el enfoque de corrección de Hb.
- Los pacientes de la población DD en diálisis durante más tiempo que este umbral de 4 meses se denominaron "pacientes DD estable" (grupo DD estable); este término refleja el enfoque de conversión de un tratamiento con AEE.

Tabla 4. Descripción general del programa de desarrollo de fase III de roxadustat en anemia asociada a la ERC

Estudios en pacientes NDD				
	Estudios controlados con placebo (grupo combinado NDD)			Estudios controlados con AEE (darbepoetina alfa)
Enfoque	Corrección de la Hb			
Estudio	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Aleatorizado (roxadustat/comparador)	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1384/1376)	616 (323/293)
Estudios en pacientes DD				
	Estudios controlados con AEE (grupo combinado DD) (epoetina alfa o darbepoetina alfa)			
Enfoque	Conversión de un tratamiento con AEE		Corrección de la Hb	Conversión de AEE y corrección de la Hb
Estudio	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Aleatorizado (roxadustat/comparador)	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1048/1053)

DD: dependiente de diálisis; AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; Hb: hemoglobina; NDD: no dependiente de diálisis.

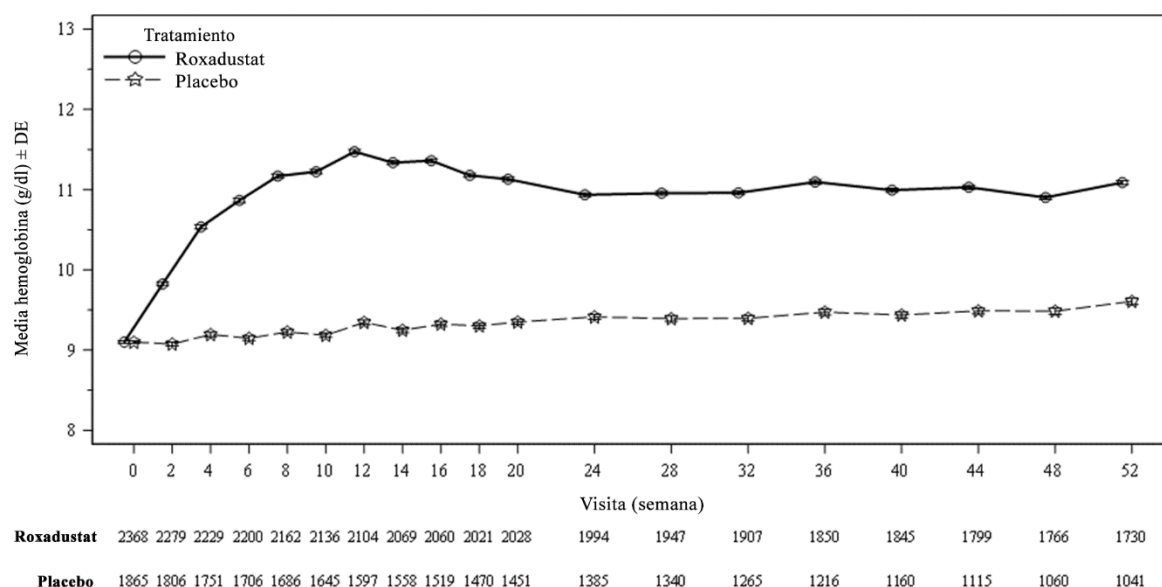
Pacientes con ERC NDD

Resultados de eficacia

Curso de la Hb durante el tratamiento

En los estudios clínicos, roxadustat fue eficaz en alcanzar y mantener el nivel de Hb objetivo (10–12 g/dl) en pacientes con anemia asociada a la ERC que no recibieron diálisis (ver Figura 1).

Figura 1. Media (EE) de Hb (g/dl) a lo largo del tiempo, hasta la semana 52 (GCA); grupo combinado NDD (corrección de Hb)



GCA: grupo completo de análisis; Hb: hemoglobina; NDD: no dependiente de diálisis; EE: error estándar.

Variables primarias de eficacia relativas a Hb en pacientes con ERC NDD

En el grupo de pacientes NDD que necesitaban tratamiento de la anemia para la corrección de Hb, la proporción de pacientes que lograron una respuesta de Hb durante las primeras 24 semanas fue superior en el grupo de roxadustat (80,2%) que en el grupo de placebo (8,7%). Se observó un aumento estadísticamente significativo en el nivel de Hb desde el inicio hasta las semanas 28 a 36 en el grupo de roxadustat (1,91 g/dl), en comparación con el grupo de placebo (0,14 g/dl); el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % era superior a 1. En los estudios NDD, se logró un aumento del nivel de Hb de al menos 1 g/dl con una mediana de tiempo de 4,1 semanas (ver Tabla 5).

En el estudio DOLOMITES (1517 CL 0610), abierto NDD controlado con AEE, la proporción de pacientes que lograron una respuesta de Hb durante las primeras 24 semanas no fue inferior en el grupo de roxadustat (89,5%) comparado con el grupo de darbepoetina alfa (78%) (ver Tabla 5).

Tabla 5. Variables primarias de eficacia relativas a la Hb (NDD)

Población	Pacientes con ERC NDD			
Enfoque	Corrección de la Hb		Corrección de la Hb	
	Grupo combinado NDD (GCA)		DOLOMITES (APP) 1517-CL-0610	
	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 286	Darbepoetina alfa n = 273
Variable/parámetro				
Proporción de pacientes que lograron una respuesta de Hb ¹				
Pacientes con respuesta, n (%) [IC 95 %]	1 899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Diferencia de proporciones [IC 95 %]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Odds ratio [IC 95 %]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
Valor p	< 0,0001		NC	
Cambio de Hb (g/dl) respecto al inicio ²				
Media (DE) al inicio	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Media (DE) de CRI	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Media MC	1,91	0,14	1,85	1,84
Diferencia media MC [IC 95 %]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
Valor p	< 0,0001		0,844	

CRI: cambio respecto al inicio; IC: intervalo de confianza; ERC: enfermedad renal crónica; GCA: grupo completo de análisis; Hb: hemoglobina; MC: mínimos cuadrados; NC: no calculado; NDD: no dependiente de diálisis; APP: análisis por protocolo; DE: desviación estándar.

¹Respuesta de Hb dentro de las primeras 24 semanas.

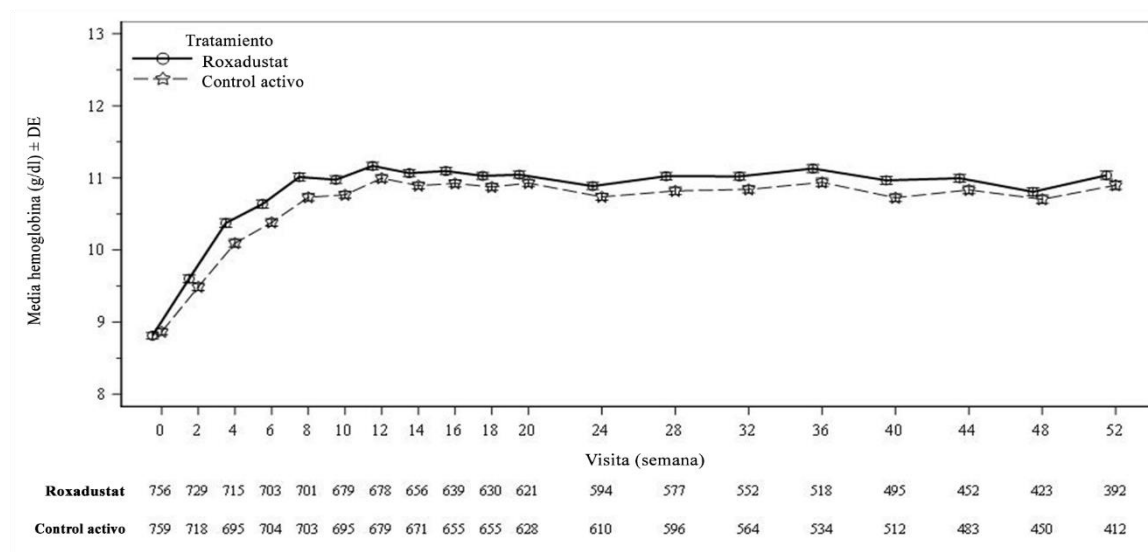
²Cambio respecto al inicio en la Hb hasta las semanas 28 a 36.

Pacientes con ERC DD

Curso de la Hb durante el tratamiento

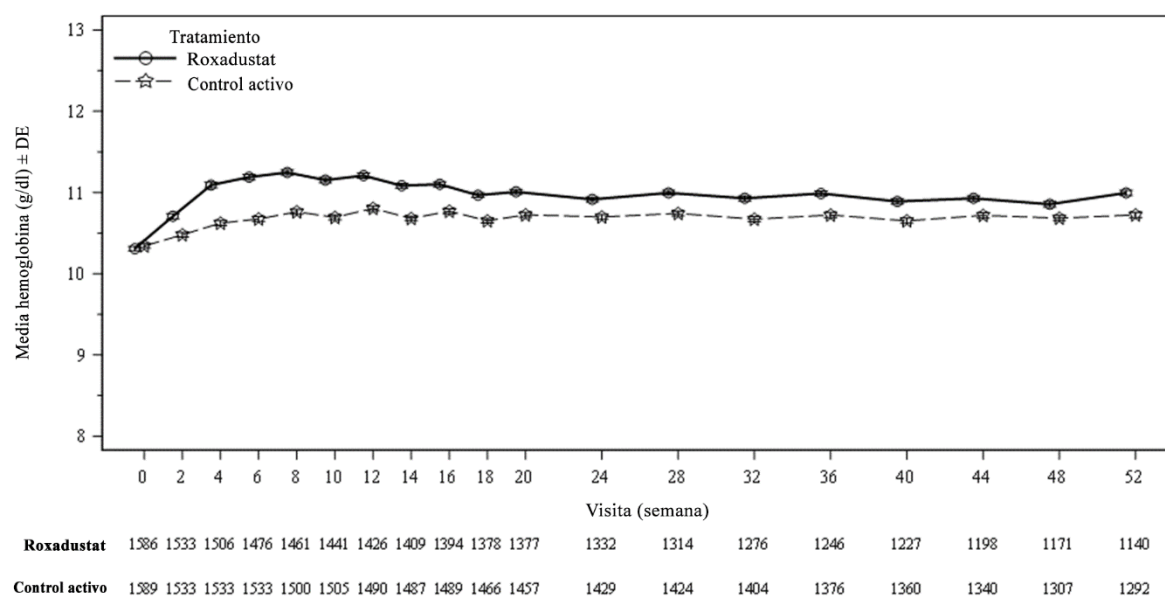
En los estudios clínicos, roxadustat fue eficaz en alcanzar y mantener el nivel de Hb objetivo (10–12 g/dl) en pacientes con ERC que reciben diálisis, independientemente de si han recibido antes tratamiento con AEE o no (ver Figuras 2 y 3).

Figura 2. Media (EE) de Hb (g/dl) a lo largo del tiempo, hasta la semana 52 (GCA); grupo combinado DD incidente (corrección de la Hb)



DD: dependiente de diálisis; GCA: grupo completo de análisis; Hb: hemoglobina; DI: diálisis incidente; EE: error estándar.

Figura 3. Media (EE) de Hb (g/dl) a lo largo del tiempo, hasta la semana 52 (GCA); grupo combinado DD estable (conversión de tratamiento con AEE)



DD: dependiente de diálisis; AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; GCA: grupo completo de análisis; Hb: hemoglobina; EE: error estándar.

Variables primarias de eficacia relativas a Hb en pacientes con ERC DD

En el grupo de pacientes DD que necesitaban tratamiento de la anemia para la corrección de la Hb y aquellos que cambiaban de un tratamiento con AEE, hubo un aumento en el nivel de la Hb desde el inicio hasta las semanas 28 a 36 en el grupo de roxadustat; este aumento era comparable al observado en el grupo de AEE y superior al margen preespecificado de no inferioridad de -0,75 g/dl. La proporción de pacientes que lograron una respuesta de la Hb durante las primeras 24 semanas fue similar en los grupos de roxadustat y AEE (ver Tabla 6).

Tabla 6. Variables primarias de eficacia relativas a la Hb (DD)

Población	Pacientes DD			
Enfoque	Corrección de la Hb		Conversión de AEE	
	Grupo combinado DD incidente (GCA/APP)		Grupo combinado DD estable (APP)	
Variable/parámetro	Roxadustat n = 756	AEE n = 759	Roxadustat n = 1 379	AEE n = 1 417
Cambio de Hb (g/dl) respecto al inicio				
Media (DE) al inicio	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Media (DE) de CRI	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Media MC	2,17	1,89	0,58	0,28
Diferencia media MC [IC 95 %]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
Valor p	0,0013		< 0,0001	
Proporción de pacientes que lograron una respuesta de Hb ^{1,2}				
Pacientes con respuesta, n (%) [IC 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]
Diferencia de proporciones [IC 95 %]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Odds ratio [IC 95 %]	NC		NC	
Valor p	NC		NC	

CRI: cambio respecto al inicio; IC: intervalo de confianza; ERC: enfermedad renal crónica; DD: dependiente de diálisis; AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; GCA: grupo completo de análisis; Hb: hemoglobina; DI: diálisis incidente; MC: mínimos cuadrados; NC: no calculado; APP: análisis por protocolo; DE: desviación estándar.

¹Nivel de Hb en el intervalo objetivo de 10,0 a 12,0 g/dl durante las semanas 28 a 36 sin haber recibido terapia de rescate en las 6 semanas anteriores al periodo de evaluación de 8 semanas ni durante este periodo.

²Datos del grupo combinado DD incidente, solo se analizaron los correspondientes a las semanas 28 a 52.

Terapia de rescate, transfusión de eritrocitos y administración de hierro por vía intravenosa

Los efectos del tratamiento con roxadustat en el uso de terapia de rescate, transfusión de eritrocitos y administración de hierro por vía intravenosa se presentan en la Tabla 7 (NDD) y Tabla 8 (DD). En los estudios clínicos, roxadustat redujo los niveles de hepcidina (regulador del metabolismo del hierro) y ferritina y aumentó el nivel de hierro sérico mientras que la saturación de transferrina se mantuvo estable; todos estos niveles se evaluaron a lo largo del tiempo como indicadores del estado del hierro.

Colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL)

Los efectos del tratamiento con roxadustat en el colesterol LDL se presentan en las Tablas 7 y 8. Hubo una reducción de los niveles medios de colesterol LDL y colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) en los pacientes tratados con roxadustat, en comparación con los pacientes tratados con placebo o AEE. El efecto en el colesterol LDL fue más pronunciado, lo que condujo a una reducción del cociente LDL/HDL y se observó independientemente del uso de estatinas.

Tabla 7. Otras variables de eficacia: uso de terapia de rescate, administración mensual de hierro por vía intravenosa y cambio en el nivel de colesterol LDL respecto al inicio (NDD)

por vía intravenosa y cambio en el nivel de colesterol LDL respecto al hierro (NDD)						
Población	Pacientes con ERC NDD					
Intervención	Corrección		Corrección			
Variable/parámetro	Grupo combinado NDD (GCA)		DOLOMITES (1517-CL-0610)			
	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 322	Darbepoetina alfa n = 292		
N.º de pacientes con terapia de rescate, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	NC			
Eritrocitos	118 (5,0)	240 (12,9)				
Hierro i.v.	50 (2,1)	90 (4,8)				
AEE	48 (2,0)	257 (13,8)				
TI	10,4	41,0				
Hazard ratio	0,19		NC			
IC 95 %	0,16; 0,23					
Valor p	< 0,0001					
N.º de pacientes con hierro i.v., n (%) ²	NC		20 (6,2)	37 (12,7)		
TI			9,9	21,2		
Hazard ratio			0,45			
IC 95 %			0,26; 0,78			
Valor p			0,004			
Cambio en el nivel de colesterol LDL (mmol/l) desde el inicio hasta las semanas 12 a 28 ³						
Análisis ANCOVA						
Media MC	-0,446	0,066	-0,356	0,047		
IC 95 %	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127		
Diferencia media MC (comparador R)	-0,513		-0,403			
IC 95 %	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296			
Valor p	< 0,0001		< 0,001			

Los valores p indicados para el grupo combinado NDD son valores p nominales.

ANCOVA: análisis de covarianza; IC: intervalo de confianza; AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; GCA: grupo completo de análisis; TI: tasa de incidencia (por 100 pacientes-años en riesgo) i.v.: intravenoso; LDL: lipoproteína de baja densidad; MC: mínimos cuadrados; NC: no calculado; NDD: no dependiente de diálisis; R: roxadustat.

¹En lo que respecta al uso de terapia de rescate, el grupo combinado NDD se analizó hasta la semana 52.

²Durante las semanas 1–36.

³El cambio en el nivel de colesterol LDL respecto al inicio solo se evaluó hasta la semana 24 en el estudio OLYMPUS (D5740C00001).

Tabla 8. Otras variables de eficacia: uso de terapia de rescate, administración mensual de hierro por vía intravenosa y cambio en el nivel de colesterol LDL respecto al inicio (DD)

Población	Pacientes con ERC DD			
Intervención	Corrección		Conversión	
	Grupo combinado DD incidente (GCA)		Grupo combinado DD estable (GCA)	
Variable/ parámetro	Roxadustat n = 756	AEE n = 759	Roxadustat n = 1 586	AEE n = 1 589
Administración mensual media de hierro i.v. durante las semanas 28–52 (mg)¹				
n	606	621	1 414	1 486
Media (DE)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Cambio en el nivel de colesterol LDL (mmol/l) desde el inicio hasta las semanas 12 a 28				
Análisis ANCOVA				
Media MC	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
IC 95 %	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Diferencia media MC (comparador R)	-0,453		-0,373	
IC 95 %	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
Valor p	< 0,0001		< 0,0001	

Los valores p indicados para los grupos combinados DD incidente y DD estable son valores p nominales. ANCOVA: análisis de covarianza; IC: intervalo de confianza; ERC: enfermedad renal crónica; DD: dependiente de diálisis; AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; GCA: grupo completo de análisis; DI: diálisis incidente; i.v.: intravenoso; LDL: lipoproteína de baja densidad; MC: mínimos cuadrados; R: roxadustat.

¹El periodo de evaluación en el caso del estudio PYRENEES (1517-CL-0613) fue hasta la semana 36 y, en el caso del estudio ROCKIES (D5740C0002), desde la semana 36 hasta el final del estudio.

En el estudio de diálisis SIERRAS (FGCL-4592-064), una proporción significativamente inferior de pacientes recibió una transfusión de eritrocitos durante el tratamiento en el grupo de roxadustat en comparación con el grupo EPO alfa (12,5 % frente a 21,1 %); la reducción numérica no fue estadísticamente significativa en el estudio ROCKIES (D5740C00002) (9,8 % frente a 13,2 %).

Resultados notificados por pacientes que no recibían diálisis

En el estudio DOLOMITES (1517-CL-0610), la no inferioridad de roxadustat respecto a darbepoetina se estableció en relación con SF-36 PF y SF-36 VT.

Resultados notificados por pacientes que recibían diálisis

En el estudio PYRENEES (1517-CL-0613), la no inferioridad de roxadustat respecto a AEE se estableció en relación con los cambios de SF-36 PF y SF-36 VT desde el inicio hasta las semanas 12 a 28.

Seguridad clínica

Metaanálisis de acontecimientos cardiovasculares agrupados y adjudicados

Se llevó a cabo un metaanálisis de los acontecimientos adversos cardiovasculares graves adjudicados (MACE, por sus siglas en inglés; variable compuesta de mortalidad por cualquier causa [ACM, por sus siglas en inglés], infarto de miocardio e ictus) y MACE+ (variable compuesta de ACM, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva) en el programa de estudios de fase III (8 984 pacientes).

Se presentan los resultados de MACE, MACE+ y ACM para tres conjuntos de datos utilizando el índice de riesgo [hazard ratio (HR)] combinado y su intervalo de confianza (IC) del 95 %. Los tres conjuntos de datos consisten en:

- Un conjunto de datos combinado de corrección de Hb, controlado con placebo, en pacientes NDD [incluye pacientes de los estudios OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) y ALPS (1517-CL-0608); ver Tabla 4]
- Un conjunto de datos combinado de corrección de Hb, controlado con AEE, en pacientes NDD y DD incidente [incluye pacientes de los estudios DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) y pacientes DD incidente de los estudios SIERRAS (FGCL-4592-064) y ROCKIES (D5740C00002); ver Tabla 4]
- Un conjunto de datos combinado de conversión de AEE, controlado con AEE, en pacientes DD estable [incluye pacientes del estudio PYRENEES (1517-CL-0613) y pacientes DD estable de los estudios ROCKIES (D5740C00002) y SIERRAS (FGCL-4592-064); ver Tabla 4]

MACE, MACE+ y ACM en el conjunto de corrección de Hb, controlado con placebo, en pacientes con ERC no dependientes de diálisis

En los pacientes NDD, el análisis de MACE, MACE+ y ACM estudiados durante el periodo de tratamiento incluyó todos los datos desde el inicio del tratamiento del estudio hasta el final del periodo de seguimiento, que era 28 días después de recibir el último tratamiento. Los análisis durante el tratamiento emplearon un modelo de Cox ponderado inversamente para la probabilidad de censura (método IPCW), cuyo objetivo es corregir las diferencias de tiempo de seguimiento entre roxadustat y el placebo, incluidos los factores identificados que contribuyen al aumento del riesgo y a la suspensión anticipada, en concreto los determinantes de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y la Hb basal y a lo largo del tiempo. Sigue sin estar claro si con este modelo existe algún factor de confusión residual. Los HR de los análisis en tratamiento fueron 1,26, 1,17 y 1,16 (ver Tabla 9). Los análisis ITT incluyeron todos los datos desde el inicio del tratamiento del estudio hasta el final del periodo de seguimiento de seguridad posterior a la conclusión del tratamiento. El análisis ITT se ha incluido para ilustrar un desequilibrio en la distribución del riesgo favorable al placebo en el análisis en tratamiento; no obstante, los análisis ITT demuestran en general una reducción del efecto del tratamiento con el fármaco del estudio y en estos análisis ITT no se puede excluir por completo que exista un sesgo, en especial dado que el tratamiento de rescate con AEE se introdujo después de la suspensión del tratamiento del estudio. Los HR fueron 1,10, 1,07 y 1,08 y los límites superiores de los IC del 95 % fueron de 1,27, 1,21 y 1,26, respectivamente.

Tabla 9. Seguridad y mortalidad CV en el grupo combinado NDD de corrección de Hb controlado con placebo

Controlado con placebo						
	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884
Análisis en tratamiento						
Número de pacientes con acontecimientos (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (IC 95 %)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
N.º de pacientes con acontecimientos, n (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (IC 95 %)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: mortalidad por cualquier causa; ACM forma parte de MACE/MACE+; IC: intervalo de confianza; FAIR: tasa de incidencia ajustada en el seguimiento (n.º de pacientes con acontecimientos/100 paciente-años); HR: hazard ratio; ITT: análisis por intención de tratar; MACE: acontecimiento adverso cardiovascular grave (muerte, infarto de miocardio no mortal y/o ictus); MACE+: acontecimiento adverso cardiovascular grave que, además de los anteriores, incluye también hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva.

MACE, MACE+ y ACM en el conjunto de corrección de Hb, controlado con EEA, en pacientes con ERC no dependientes de diálisis y dependientes de diálisis en diálisis incidente

En el contexto de corrección de Hb en pacientes NDD y DD incidente, las características iniciales y las tasas de abandono del tratamiento fueron comparables entre los pacientes del grupo combinado de roxadustat y del grupo combinado de AEE. El análisis de MACE, MACE+ y ACM en tratamiento reveló HR de 0,79, 0,78 y 0,78, con límites superiores de los IC del 95 % de 1,02, 0,98 y 1,05, respectivamente (ver Tabla 10). Los análisis de la población en tratamiento (OT, por sus siglas en inglés) respaldan que no hay ninguna evidencia de que la seguridad cardiovascular o el riesgo de mortalidad sean superiores con roxadustat que con los AEE en pacientes con ERC que requieren corrección de Hb.

Tabla 10. Seguridad y mortalidad CV en el grupo combinado de corrección de Hb controlado con AEE

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 083	AEE n = 1 059	Roxadustat n = 1 083	AEE n = 1 059	Roxadustat n = 1 083	AEE n = 1 059
Análisis de la población en tratamiento						
Número de pacientes con acontecimientos (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
TI	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (IC 95 %)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: mortalidad por cualquier causa; ACM forma parte de MACE/MACE+, IC: intervalo de confianza; AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; HR: hazard ratio; TI: tasa de incidencia (número de pacientes con acontecimiento/100 paciente-años); MACE: acontecimiento adverso cardiovascular grave (muerte, infarto de miocardio no mortal y/o ictus); MACE+: acontecimiento adverso cardiovascular grave que, además de los anteriores, incluye también hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva.

MACE, MACE+ y ACM en el conjunto de conversión de AEE, controlado con AEE, de pacientes con ERC dependientes de diálisis en diálisis estable

En pacientes con DD estable que se convirtieron a partir de un AEE, los resultados del análisis de para MACE, MACE+ y ACM observados durante el tratamiento (OT) revelaron un HR de 1,18, 1,03 y 1,23, con límites superiores de los IC del 95 % de 1,38, 1,19 y 1,49, respectivamente (ver Tabla 11). Los resultados de la Tabla 11 se deben interpretar con prudencia, puesto que los pacientes a los que se asignó roxadustat se convirtieron de un AEE al inicio del estudio y el impacto de un riesgo inherente al cambiar a cualquier tratamiento nuevo frente a continuar con un tratamiento con una Hb estabilizada puede confundir los resultados observados y, por lo tanto, cualquier comparación del efecto estimado del tratamiento no se puede establecer de manera fiable.

Tabla 11. Seguridad y mortalidad CV en el grupo combinado DD estable de conversión de AEE controlado con AEE

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 594	AEE n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	AEE n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	AEE n = 1 594
Análisis en tratamiento						
Número de pacientes con acontecimientos (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
TI	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (IC 95 %)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: mortalidad por cualquier causa; ACM forma parte de MACE/MACE+; IC: intervalo de confianza; AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; HR: hazard ratio; TI: tasa de incidencia (número de pacientes con acontecimiento/100 paciente-años); MACE: acontecimiento adverso cardiovascular grave (muerte, infarto de miocardio no mortal y/o ictus); MACE+: acontecimiento adverso cardiovascular grave que, además de los anteriores, incluye también hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición plasmática de roxadustat (área bajo la curva de concentración plasmática del medicamento a lo largo del tiempo [AUC] y concentraciones plasmáticas máximas [C_{max}]) es proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico de dosis recomendado. En el régimen posológico de tres veces a la semana, las concentraciones plasmáticas de roxadustat en el estado estacionario se alcanzan en una semana (3 dosis) con acumulación mínima. Las propiedades farmacocinéticas de roxadustat no cambian con el transcurso del tiempo.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) normalmente se alcanzan transcurridas 2 horas desde la administración de la dosis en ayunas.

La administración de roxadustat con alimentos redujo la C_{max} en un 25 %, pero no alteró el AUC en comparación con la administración en ayunas. Por tanto, roxadustat puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

Roxadustat presenta gran afinidad por las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente un 99%), sobre todo por la albúmina. La tasa de sangre a plasma de roxadustat es de 0,6. El volumen aparente de distribución en estado de equilibrio es de 24 l.

Biotransformación

Según indican los datos *in vitro*, roxadustat es un sustrato de las enzimas CYP2C8 y UGT1A9, así como de BCRP, OATP1B1, OAT1 y OAT3. Roxadustat no es un sustrato de OATP1B3 ni P-gp.

Roxadustat se metaboliza principalmente en hidrox-roxadustat y roxadustat-O-glucurónido.

Roxadustat inalterado fue el principal componente circulante en el plasma humano; ningún metabolito detectable en plasma humano constituyó más del 10 % de la exposición total del material relacionado con el medicamento y no se observó ningún metabolito humano específico.

Eliminación

La semivida efectiva media ($t_{1/2}$) de roxadustat es aproximadamente 15 horas en pacientes con ERC. El aclaramiento corporal total aparente (CL/F) de roxadustat es 1,1 l/h en pacientes con ERC que no reciben diálisis y 1,4 l/h en pacientes con ERC que reciben diálisis. La hemodiálisis no elimina de forma significativa roxadustat ni sus metabolitos.

Después de administrar roxadustat radiomarcado por vía oral a sujetos sanos, el porcentaje medio de recuperación de la radioactividad fue del 96 % (50 % en heces y 46 % en orina). En heces, un 28 % de la dosis se excretó como roxadustat inalterado. En orina, menos de un 2 % de la dosis se recuperó como roxadustat inalterado.

Poblaciones especiales

Efectos de la edad, el sexo, el peso corporal y la raza

No se observaron diferencias clínicamente significativas en las propiedades farmacocinéticas de roxadustat en función de la edad (≥ 18), el sexo, la raza, el peso corporal, la función renal (TFGe) ni el estado de diálisis en pacientes adultos con anemia debida a ERC.

Hemodiálisis

En pacientes con ERC dependientes de diálisis, no se observaron diferencias notables en los valores de los parámetros farmacocinéticos cuando roxadustat se administró 2 horas antes o 1 hora después de la hemodiálisis. La diálisis es una vía insignificante en términos del aclaramiento total de roxadustat.

Insuficiencia hepática

Después de una dosis única de 100 mg de roxadustat, el AUC media de roxadustat fue un 23 % mayor y la $C_{\max}$ media fue un 16 % inferior en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh) y función renal normal en comparación con sujetos con funciones hepática y renal normales. Comparados con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh) y función renal normal presentaron un aumento en la proporción de roxadustat no ligado AUC_{inf} (+70 %).

Las propiedades farmacocinéticas de roxadustat en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh) no se han estudiado.

Interacciones farmacológicas

Según indican los datos *in vitro*, roxadustat es un inhibidor de CYP2C8, BCRP, OATP1B1 y OAT3 (ver sección 4.5). La farmacocinética de la rosiglitazona (sustrato de CYP2C8 de sensibilidad moderada) no se vio afectada por la administración simultánea de roxadustat. Roxadustat puede ser un inhibidor de la UGT1A1 intestinal pero no hepática y no mostró inhibición de otras enzimas metabolizadoras o transportadoras de CYP, como tampoco inducción de enzimas CYP en concentraciones clínicamente relevantes. El omeprazol o el carbón adsorbente por vía oral no tienen ningún efecto clínicamente significativo en las propiedades farmacocinéticas de roxadustat. Clopidrogel no tiene ningún efecto en la exposición a roxadustat en pacientes con ERC.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad con dosis repetidas

En el estudio con dosis repetidas intermitentes de 26 semanas de duración realizado en ratas Sprague-Dawley o Fisher, una exposición a roxadustat de aproximadamente 4 a 6 veces el AUC total con la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) dio lugar a hallazgos histopatológicos como valvulopatías en las válvulas aórtica y auriculoventricular (A-V). Estos hallazgos estaban presentes en los animales supervivientes a la finalización del estudio, así como en los animales en estado moribundo para los que el estudio finalizó de forma anticipada. Además, los hallazgos no eran completamente reversibles ya que seguían presentes en algunos animales al final de un periodo de recuperación de 30 días.

Se ha observado farmacología exagerada con resultado de eritropoyesis excesiva en estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales sanos.

Se observaron cambios hematológicos, como disminuciones en los niveles de plaquetas circulantes y aumentos en el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de protrombina, en ratas a partir de aproximadamente 2 veces el AUC total con la MRHD. Se observaron trombos en la médula ósea (exposiciones sistémicas de aproximadamente 7 veces el AUC total con la MRHD en ratas), los riñones (exposiciones sistémicas de aproximadamente 5 a 6 veces el AUC total con la MRHD en ratas), los pulmones (exposiciones sistémicas de aproximadamente 8 y 2 veces el AUC total con la MRHD en ratas y macacos cangrejeros, respectivamente) y el corazón (exposiciones sistémicas de aproximadamente 4 a 6 veces el AUC total con la MRHD en ratas).

Seguridad cerebral

En el estudio con dosis repetidas intermitentes de 26 semanas de duración realizado en ratas Sprague-Dawley, una rata expuesta a aproximadamente 6 veces el AUC con la MRHD presentó el hallazgo histológico de necrosis cerebral y gliosis. En las ratas Fisher, tratadas durante el mismo periodo de tiempo, se observó necrosis cerebral/hipocámpal en un total de cuatro ratas expuestas a aproximadamente 3 a 5 veces el AUC total con la MRHD.

En macacos cangrejeros, a los que se administró roxadustat de forma intermitente durante 22 o 52 semanas, no se observaron hallazgos similares con exposiciones sistémicas de hasta aproximadamente 2 veces el AUC total con la MRHD.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Roxadustat resultó negativo en la prueba de mutagenicidad *in vitro* Ames, en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos de sangre periférica y en una prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones expuestos a 40 veces la MRHD (basado en una dosis humana equivalente).

En los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas, a los animales se les administró roxadustat siguiendo la pauta posológica clínica de tres veces a la semana. Dado el rápido aclaramiento de roxadustat en roedores, las exposiciones sistémicas no fueron continuas durante todo el periodo de administración del tratamiento. Por tanto, los posibles efectos carcinógenos inespecíficos se pueden subestimar.

En el estudio de carcinogenicidad en ratones de 2 años de duración, se observó un aumento significativo en la incidencia de carcinoma broncoalveolar de pulmón en los grupos de dosis baja y alta (exposiciones sistémicas de aproximadamente 1 y 3 veces el AUC total con la MRHD). Se observó un aumento significativo en la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo en las hembras del grupo de dosis alta (exposiciones sistémicas de aproximadamente 3 veces el AUC total con la MRHD).

En el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, se observó un aumento significativo en la incidencia de adenoma de glándula mamaria en el nivel de dosis intermedia (exposiciones sistémicas inferiores a 1 vez el AUC total con la MRHD). Sin embargo, este resultado no estaba relacionado con la dosis y la incidencia de este tipo de tumor fue inferior en el nivel de la dosis más alta probada (exposiciones sistémicas de aproximadamente 2 veces el AUC total con la MRHD), por lo que no se consideró relacionada con el medicamento probado.

En los estudios clínicos no se observaron resultados similares a los de los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Roxadustat no tuvo ningún efecto en el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho o hembra tratadas con aproximadamente 4 veces la exposición humana con la MRHD. Sin embargo, en las ratas macho, en el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés), se observó una disminución en el peso del epidídimo y las vesículas seminales (con líquido) sin efecto en la fertilidad de los machos. El nivel sin efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) para cualquier resultado relacionado con los órganos reproductores de las ratas macho fue 1,6 veces la MRHD. En las ratas hembra se observó un aumento en el número de embriones no viables y pérdidas posteriores a la implantación con este nivel de dosis en comparación con los animales de control.

Los resultados de los estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo realizados en ratas y conejos revelaron una reducción del peso corporal medio de los fetos y las crías, un aumento del peso medio de la placenta y casos de aborto y mortalidad de las crías.

En el caso de las ratas Sprague-Dawley preñadas a las que se administró roxadustat diariamente desde la implantación hasta el cierre del paladar duro del feto (días 7–17 de gestación), se observó una disminución del peso corporal fetal y un aumento de las alteraciones esqueléticas con una exposición de aproximadamente 6 veces el AUC total con la MRHD. Roxadustat no tuvo ningún efecto en la tasa de supervivencia fetal postimplantación.

A las conejas New Zealand preñadas se les administró roxadustat diariamente desde el día 7 de gestación hasta el día 19 de gestación y se les practicó una cesárea el día 29 de gestación. La administración de roxadustat con exposiciones sistémicas de hasta aproximadamente 3 veces el AUC total con la MRHD no afectó a los hallazgos embriofetales. Sin embargo, una coneja abortó con una exposición de aproximadamente 1 vez el AUC total con la MRHD y 2 conejas abortaron con una exposición de aproximadamente 3 veces el AUC total con la MRHD; estas hembras presentaban delgadez corporal.

En el estudio de desarrollo perinatal/postnatal en ratas Sprague-Dawley, a las ratas preñadas se les administró roxadustat diariamente desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Durante el periodo de lactancia, las crías de las madres a las que se había administrado roxadustat en una dosis que resultó en exposiciones sistémicas de aproximadamente 2 veces la $C_{\max}$ total con la MRHD experimentaron una tasa de mortalidad alta durante el periodo de predestete y se las sacrificó en el periodo de destete. Las crías de las madres a las que se había administrado roxadustat en dosis que resultaron en exposiciones sistémicas de aproximadamente 3 veces la exposición humana con la MRHD, presentaron una reducción significativa de la supervivencia a los 21 días después del nacimiento (índice de lactancia) en comparación con las crías de las madres lactantes de control.

En un estudio de adopción cruzada, los efectos más notables en términos de viabilidad de las crías de rata se observaron en las crías expuestas a roxadustat solo después del nacimiento; la viabilidad de las crías expuestas a roxadustat hasta el parto fue inferior a la de las crías no expuestas.

El estudio de adopción cruzada en el que las crías de ratas no expuestas al medicamento fueron adoptadas y amamantadas por madres tratadas con roxadustat (dosis humana equivalente aproximadamente 2 veces la MRHD), se observó la presencia de roxadustat en el plasma de las crías, lo que indica la transmisión del medicamento a través de la leche. En la leche de estas madres se detectó la presencia de roxadustat. Las crías expuestas a leche con contenido de roxadustat presentaron una tasa de supervivencia inferior (85,1 %) a la de las crías de madres no tratadas y amamantadas por madres no tratadas tampoco (tasa de supervivencia del 98,5 %). El peso corporal medio de las crías supervivientes expuestas a roxadustat durante el periodo de lactancia también fue inferior al de las crías de control (sin exposición *in utero* y sin exposición a través de la leche).

Seguridad cardiovascular

Un estudio de farmacología de seguridad cardiovascular reveló aumentos en la frecuencia cardiaca después de la administración de una única dosis de 100 mg/kg de roxadustat a monos. No se observó ningún efecto en el canal hERG ni el ECG. Los estudios de farmacología de seguridad adicionales realizados en ratas revelaron que roxadustat causó una reducción de la resistencia periférica total, seguida de un aumento reflejo de la frecuencia cardiaca a partir de aproximadamente 6 veces la exposición con la MRHD.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina (E460 (i))

Croscarmelosa de sodio (E468)

Povidona (E1201)

Estearato de magnesio (E470b)

Película

Alcohol polivinílico (E1203)

Talco (E553b)

Macrogol (E1521)

Laca de aluminio rojo Allura AC (E129)

Dióxido de titanio (E171)

Lecitina (soja) (E322)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/aluminio con las dosis precortadas en cajas.

Tamaños de envase: 12×1 y 36×1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12×1 comprimidos recubiertos con película

EU/1/21/1574/001 – 005

36×1 comprimidos recubiertos con película

EU/1/21/1574/006 – 010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/agosto/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Evrenzo 20 mg comprimidos recubiertos con película
roxadustat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 20 mg de roxadustat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa, trazas de lecitina de soja y laca de aluminio rojo Allura AC (E129).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

12 x 1 comprimidos recubiertos con película
36 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No masticar, partir ni triturar los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/21/1574/001 12 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1574/006 36 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

evrenzo 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evrenzo 20 mg comprimidos
roxadustat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Evrenzo 50 mg comprimidos recubiertos con película
roxadustat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de roxadustat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa, trazas de lecitina de soja y laca de aluminio rojo Allura AC (E129).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

12 x 1 comprimidos recubiertos con película
36 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No masticar, partir ni triturar los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/21/1574/002 12 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1574/007 36 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

evrenzo 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evrenzo 50 mg comprimidos
roxadustat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Evrenzo 70 mg comprimidos recubiertos con película
roxadustat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 70 mg de roxadustat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa, trazas de lecitina de soja y laca de aluminio rojo Allura AC (E129).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

12 x 1 comprimidos recubiertos con película
36 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No masticar, partir ni triturar los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1574/003 12 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1574/008 36 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

evrenzo 70 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evrenzo 70 mg comprimidos
roxadustat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Evrenzo 100 mg comprimidos recubiertos con película
roxadustat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de roxadustat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa, trazas de lecitina de soja y laca de aluminio rojo Allura AC (E129).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

12 x 1 comprimidos recubiertos con película
36 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No masticar, partir ni triturar los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/21/1574/004 12 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1574/009 36 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

evrenzo 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evrenzo 100 mg comprimidos
roxadustat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Evrenzo 150 mg comprimidos recubiertos con película
roxadustat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de roxadustat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa, trazas de lecitina de soja y laca de aluminio rojo Allura AC (E129).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

12 x 1 comprimidos recubiertos con película
36 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No masticar, partir ni triturar los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/21/1574/005 12 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1574/010 36 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

evrenzo 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evrenzo 150 mg comprimidos
roxadustat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Evrenzo 20 mg comprimidos recubiertos con película
Evrenzo 50 mg comprimidos recubiertos con película
Evrenzo 70 mg comprimidos recubiertos con película
Evrenzo 100 mg comprimidos recubiertos con película
Evrenzo 150 mg comprimidos recubiertos con película
roxadustat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Evrenzo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Evrenzo
3. Cómo tomar Evrenzo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Evrenzo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Evrenzo y para qué se utiliza

Qué es Evrenzo

Evrenzo es un medicamento que aumenta el número de glóbulos rojos y el nivel de hemoglobina en la sangre. El principio activo que contiene es roxadustat.

Para qué se utiliza Evrenzo

Evrenzo se utiliza para el tratamiento de la anemia sintomática que se produce en pacientes adultos con enfermedad renal crónica. La anemia se produce cuando tiene muy pocos glóbulos rojos y su nivel de hemoglobina es demasiado bajo. Como resultado, es posible que su organismo no reciba oxígeno suficiente. La anemia puede causar síntomas como cansancio, debilidad o falta de respiración.

Cómo funciona Evrenzo

Roxadustat, el principio activo de Evrenzo, aumenta el nivel de HIF, una sustancia del organismo que incrementa la producción de glóbulos rojos cuando los niveles de oxígeno son bajos. Al aumentar el nivel de HIF, este medicamento incrementa la producción de glóbulos rojos y los niveles de hemoglobina (la proteína que transporta el oxígeno en los glóbulos rojos). Esto mejora el suministro de oxígeno a todas las partes del organismo y es posible que reduzca los síntomas de la anemia.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Evrenzo

No tome Evrenzo

- Si es alérgico al cacahuete o a la soja, no use este medicamento. Evrenzo contiene lecitina de soja.
- Si es alérgico a roxadustat o alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada de más de 6 meses, (también es mejor evitar este medicamento en las primeras etapas del embarazo; ver la sección sobre embarazo).
- Si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Evrenzo:

- Si tiene epilepsia o ha experimentado alguna vez convulsiones o ataques.
- Si presenta signos o síntomas de una infección, como fiebre, sudores o escalofríos, garganta irritada, moqueo, falta de respiración, sensación de debilidad, confusión, tos, vómitos, diarrea o dolor de estómago, sensación de ardor al orinar, enrojecimiento o dolor de la piel o llagas corporales.
- Si padece un trastorno del hígado.

La enfermedad renal crónica y la anemia pueden aumentar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y de muerte. Es importante tratar su anemia. Su médico monitorizará su hemoglobina y determinará su pauta de tratamiento, puesto que el tratamiento para la anemia y el cambio entre tratamientos para la anemia también pueden tener un impacto negativo sobre su salud cardiovascular.

Consulte a su médico o farmacéutico de inmediato:

- Si presenta coágulos de sangre:
 1. En las venas de las piernas (trombosis venosa profunda o TVP), cuyos signos pueden incluir dolor o hinchazón de las piernas y calambres o sensación de calor en la pierna afectada.
 2. En los pulmones (embolia pulmonar o EP), cuyos signos pueden incluir repentina falta de respiración, dolor en el pecho (normalmente más intenso al respirar), sensación de ansiedad, mareo, vahído o desmayo, corazón acelerado o tos (a veces con sangre).
 3. En su acceso para hemodiálisis (trombosis del acceso vascular o TAV) que detienen el funcionamiento del acceso vascular; los signos de esto pueden incluir hinchazón, enrojecimiento, endurecimiento o engrosamiento de la piel alrededor del acceso, exudación en el lugar del acceso o ausencia de la sensación de vibración (“cosquilleo”) sobre el área del acceso.
- Si experimenta una crisis (convulsión o ataque) o posibles signos de advertencia de que se pueda producir una crisis, como dolor de cabeza, irritabilidad, miedo, confusión o sensaciones inusuales.
- Si presenta signos o síntomas de una infección, como fiebre, sudores o escalofríos, garganta irritada, moqueo, falta de respiración, sensación de debilidad o desmayo, confusión, tos, vómitos, diarrea o dolor de estómago, sensación de ardor al orinar, enrojecimiento o dolor de la piel o llagas corporales.
- Si presenta signos y síntomas de un ictus (accidente cerebrovascular), que incluyen debilidad repentina o entumecimiento de la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo, confusión repentina, problemas para hablar o entender, problemas repentinos para ver con uno o ambos ojos, dolor de cabeza intenso, pérdida de consciencia o desmayo, crisis (ataques), pérdida de coordinación, pérdida de equilibrio.

El uso indebido del medicamento puede provocar un aumento de las células de la sangre y, como consecuencia, espesar la sangre. Esto puede causar problemas potencialmente mortales relacionados con el corazón o los vasos sanguíneos.

Niños y adolescentes

No administre Evrenzo a niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no se dispone de información suficiente acerca de su uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Evrenzo

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Evrenzo puede afectar al modo en que estos medicamentos funcionan o estos medicamentos pueden afectar al modo en que Evrenzo funciona.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si ha tomado o está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- Medicamentos para reducir los niveles de fosfato en la sangre (llamados quelantes de fosfato) u otros medicamentos o suplementos que contengan calcio, hierro, magnesio o aluminio (llamados cationes multivalentes), como carbonato de sevelámero o acetato de calcio. Debe tomar Evrenzo como mínimo 1 hora después de tomar estos medicamentos o suplementos. De lo contrario, el organismo no absorberá roxadustat adecuadamente.
- Un medicamento para el tratamiento de la gota llamado probenecid.
- Medicamentos utilizados para reducir el colesterol, como simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina (también llamadas "estatinas") o gemfibrozilo.
- Otros medicamentos utilizados para tratar la anemia, como agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE).

Si toma normalmente cualquiera de estos medicamentos, es posible que su médico le cambie el tratamiento y le prescriba otro que deberá tomar durante el tiempo que dure el tratamiento con Evrenzo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico.

Evrenzo puede causar daños a su bebé. Evrenzo no se recomienda durante los primeros 6 meses de embarazo y no se debe tomar durante los últimos 3 meses de embarazo. Las mujeres que tomen Evrenzo y puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Evrenzo y, como mínimo, durante la semana posterior a la última dosis de Evrenzo. Si utiliza un método anticonceptivo hormonal, debe utilizar además un método de barrera, como un condón o un diafragma.

Si está en tratamiento con Evrenzo, no amamante a su hijo. Se desconoce si Evrenzo pasa a la leche materna; de ser así, podría causar daños a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede experimentar una crisis; es uno de los posibles efectos adversos (ver sección 4).

Evrenzo contiene lactosa, lecitina de soja y laca de aluminio rojo Allura AC

Evrenzo contiene azúcar (lactosa), trazas de cacahuete y soja (lecitina de soja) y un colorante azoico (laca de aluminio rojo Allura AC). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares o que es alérgico al cacahuete, la soja o los colorantes azoicos, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Evrenzo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico le indicará la dosis de Evrenzo que debe tomar.

Además, medirá sus niveles de hemoglobina periódicamente y, en caso necesario, le aumentará o reducirá la dosis.

Evrenzo se toma por vía oral en forma de comprimidos.

Toma de Evrenzo

- Tome su dosis de Evrenzo tres veces a la semana, a menos que su médico le haya indicado lo contrario.
- Nunca tome Evrenzo en días consecutivos.
- Tome Evrenzo los mismos tres días de cada semana.
- Evrenzo se puede tomar con alimentos o entre comidas.
- Trague los comprimidos enteros.
- No mastique, parta ni triture los comprimidos.

Tome Evrenzo como mínimo 1 hora después de haber tomado medicamentos para reducir los niveles de fosfato en la sangre (llamados quelantes de fosfato) u otros medicamentos o suplementos que contengan calcio, hierro, magnesio o aluminio (llamados cationes multivalentes).

Pauta posológica

Pauta posológica de 3 veces a la semana

Evrenzo se presenta en un blíster que contiene medicamento para 4 semanas (12 comprimidos) distribuidos en 4 filas. Cada fila contiene el medicamento de 1 semana (3 comprimidos). Asegúrese de tomar los comprimidos de una misma fila cada semana.

Su dosis puede oscilar entre 20 mg tres veces a la semana hasta un máximo de 400 mg tres veces a la semana.

Distintas frecuencias de dosis

En casos excepcionales (en función de sus niveles de hemoglobina), es posible que su médico decida reducir su dosis de Evrenzo a 20 mg dos veces o una vez a la semana. En este caso, el médico le indicará en qué día o días de la semana deberá tomar la dosis.

Si la dosis precisa más de 1 comprimido

En la mayoría de los casos, tendrá 1 envase de un blíster por mes. Si su dosis precisa más de 1 blíster, deberá tomar un comprimido de cada blíster cada día que tenga una dosis programada. Su médico le indicará cuántos comprimidos debe tomar y cuándo tomarlos.

Su médico controlará su nivel de hemoglobina y podrá interrumpir temporalmente el tratamiento si su nivel de hemoglobina se eleva demasiado. No reinicie el tratamiento hasta que su médico se lo indique. Su médico le dirá qué dosis de Evrenzo tomar y cuándo empezar a tomarlo de nuevo.

Si toma más Evrenzo del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe o una dosis superior a la que debe, póngase inmediatamente en contacto con su médico.

Si olvidó tomar Evrenzo

- Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- Si faltan más de 24 horas (1 día) para la siguiente dosis programada, tome la dosis omitida tan pronto como sea posible y la siguiente dosis el día que esté programada.
- Si faltan menos de 24 horas (1 día) para la siguiente dosis programada: ignore la dosis omitida y tome la siguiente dosis el día que esté programada.

Si interrumpe el tratamiento con Evrenzo

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico le haya indicado que lo haga.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos posibles efectos adversos pueden ser graves. Póngase inmediatamente en contacto con su médico si experimenta cualquiera de los siguientes:

- Coágulo de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda o TVP) (puede afectar a hasta 1 de cada 10 personas).
- Coágulo de sangre en los pulmones (embolia pulmonar) (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas).
- Coágulo de sangre en el acceso para hemodiálisis (trombosis del acceso vascular o TAV) que causa que el acceso vascular se obstruya o deje de funcionar si está usando una fístula o injerto para el acceso para diálisis (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- Hematomas inexplicables o erupción de pequeñas manchas rojas en la piel (llamadas petequias), sangrado prolongado por cortes en la piel, sangrado de las encías o de la nariz, sangre en la orina o en las heces, sangrado en el blanco de los ojos (niveles bajos de plaquetas en la sangre, trombocitopenia) (pueden afectar a 1 de cada 10 personas).
- Crisis y signos de advertencia de crisis (convulsiones o ataques) (puede afectar a hasta 1 de cada 10 personas).
- Sepsis, una infección grave y, en contadas ocasiones, potencialmente mortal (puede afectar a hasta 1 de cada 10 personas).
- Enrojecimiento y descamación de la piel en un área extensa del cuerpo, que puede causar picazón o dolor (dermatitis exfoliativa) (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Aumento del nivel de potasio
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Sensación de enfermedad (náuseas)
- Diarrea
- Hinchazón debida a la retención de líquidos en las extremidades (edema periférico)

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Dificultad para dormir (insomnio)
- Dolor de cabeza
- Vómitos
- Estreñimiento
- Niveles bajos de plaquetas en la sangre (trombocitopenia)

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Aumento de la cantidad de bilirrubina en la sangre

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Función tiroidea disminuida
- Cobre en sangre elevado

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Evrenzo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Evrenzo

Evrenzo 20 mg:

- El principio activo es roxadustat. Cada comprimido contiene 20 mg de roxadustat.

Evrenzo 50 mg:

- El principio activo es roxadustat. Cada comprimido contiene 50 mg de roxadustat.

Evrenzo 70 mg:

- El principio activo es roxadustat. Cada comprimido contiene 70 mg de roxadustat.

Evrenzo 100 mg:

- El principio activo es roxadustat. Cada comprimido contiene 100 mg de roxadustat.

Evrenzo 150 mg:

- El principio activo es roxadustat. Cada comprimido contiene 150 mg de roxadustat.

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa de sodio (E468), povidona (E1201), estearato de magnesio (E470b).
- Película: alcohol polivinílico (E1203), talco (E553b), macrogol (E1521), laca de aluminio rojo Allura AC (E129), dióxido de titanio (E171), lecitina (soja) (E322).

Aspecto del producto y contenido del envase

Evrenzo 20 mg son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color rojo y con el número "20" en bajo relieve en una de sus caras.

Evrenzo 50 mg son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color rojo y con el número "50" en bajo relieve en una de sus caras.

Evrenzo 70 mg son comprimidos recubiertos con película redondos, de color rojo y con el número "70" en bajo relieve en una de sus caras.

Evrenzo 100 mg son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color rojo y con el número "100" en bajo relieve en una de sus caras.

Evrenzo 150 mg son comprimidos recubiertos con película de forma almendrada, de color rojo y con el número "150" en bajo relieve en una de sus caras.

Evrenzo está disponible en envases que contienen 12 × 1 comprimidos recubiertos con película y 36 × 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres de PVC/aluminio con las dosis precortadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para roxadustat, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre trombocitopenia procedentes de ensayos clínicos, bibliografía, notificaciones espontáneas que en algunos casos incluyen una estrecha relación temporal, una retirada y/o reexposición positivas del medicamento y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que hay al menos una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre roxadustat y la trombocitopenia. El PRAC concluyó que la información de producto de los medicamentos que contienen roxadustat se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para roxadustat, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) roxadustat no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.