

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Evrenzo 20 mg filmom obložene tablete
Evrenzo 50 mg filmom obložene tablete
Evrenzo 70 mg filmom obložene tablete
Evrenzo 100 mg filmom obložene tablete
Evrenzo 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Evrenzo 20 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 20 mg roksadustata.

Evrenzo 50 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 50 mg roksadustata.

Evrenzo 70 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 70 mg roksadustata.

Evrenzo 100 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 100 mg roksadustata.

Evrenzo 150 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 150 mg roksadustata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna 20 mg filmom obložena tableta sadrži 40,5 mg laktoze, 0,9 mg boje Allura Red AC aluminium lake i 0,21 mg sojinog lecitina.

Jedna 50 mg filmom obložena tableta sadrži 101,2 mg laktoze, 1,7 mg boje Allura Red AC aluminium lake i 0,39 mg sojinog lecitina.

Jedna 70 mg filmom obložena tableta sadrži 141,6 mg laktoze, 2,1 mg boje Allura Red AC aluminium lake i 0,47 mg sojinog lecitina.

Jedna 100 mg filmom obložena tableta sadrži 202,4 mg laktoze, 2,8 mg boje Allura Red AC aluminium lake i 0,63 mg sojinog lecitina.

Jedna 150 mg filmom obložena tableta sadrži 303,5 mg laktoze, 3,7 mg boje Allura Red AC aluminium lake i 0,84 mg sojinog lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete (tablete).

Evrenzo 20 mg tablete
Crvene, ovalne tablete (približno 8 mm × 4 mm) s utisnutim „20” na jednoj strani.

Evrenzo 50 mg tablete
Crvene, ovalne tablete (približno 11 mm × 6 mm) s utisnutim „50” na jednoj strani.

Evrenzo 70 mg tablete

Crvene, okrugle tablete (približno 9 mm) s utisnutim „70” na jednoj strani.

Evrenzo 100 mg tablete

Crvene, ovalne tablete (približno 14 mm × 7 mm) s utisnutim „100” na jednoj strani.

Evrenzo 150 mg tablete

Crvene, tablete bademastog oblika (približno 14 mm × 9 mm) s utisnutim „150” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Evrenzo je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa simptomatskom anemijom povezanom s kroničnom bolešću bubrega (KBB).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje roksadustatom treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju anemije. Treba procijeniti sve druge moguće uzroke anemije prije započinjanja terapije lijekom Evrenzo i prilikom odlučivanja o povećanju doze.

Simptomi i posljedice anemije mogu se razlikovati ovisno o dobi, spolu i ukupnom opterećenju bolešću; neophodna je liječnička procjena individualnog kliničkog tijeka i stanja bolesnika. Pored prisustva simptoma anemije, kriteriji poput stope pada koncentracije hemoglobina (Hb), prethodnog odgovora na terapiju željezom i rizika od potrebe za transfuzijom crvenih krvnih stanica mogu biti relevantni u procjeni individualnog kliničkog tijeka i stanja bolesnika.

Doziranje

Odgovarajuća doza roksadustata mora se uzimati peroralno tri puta tjedno, i ne uzastopnim danima.

Dozu treba individualizirati radi postizanja i održavanja ciljnih razina hemoglobina od 10 do 12 g/dl kako je opisano u nastavku.

Liječenje roksadustatom ne smije se nastaviti nakon 24 tjedna terapije ako se ne postigne klinički značajno povećanje razina hemoglobina. Treba potražiti objašnjenje za neodgovarajući odgovor i riješiti uzrok prije ponovnog uvođenja lijeka Evrenzo.

Početna doza pri uvođenju liječenja

Prije početka liječenja potrebno je osigurati odgovarajuće zalihe željeza.

Bolesnici koji se trenutno ne liječe lijekom za stimulaciju eritropoeze (LSE)

Za bolesnike koji započinju liječenje anemije koja prethodno nije liječena LSE-om, preporučena početna doza roksadustata iznosi 70 mg tri puta tjedno u bolesnika tjelesne težine manje od 100 kg, te 100 mg tri puta tjedno u bolesnika tjelesne težine 100 kg i više.

Bolesnici koji prelaze s lijekova za stimulaciju eritropoeze (LSE)

Bolesnici koji se trenutno liječe LSE-om mogu prijeći na roksadustat, međutim, prelazak bolesnika na dijalizu koji su inače stabilni na liječenju LSE-om treba razmotriti samo kad postoji valjani klinički razlog (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prelazak bolesnika koji nisu na dijalizi i koji su inače stabilni na liječenju LSE-om nije ispitan. Odluka o liječenju tih bolesnika roksadustatom treba se temeljiti na razmatranju koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

Preporučena početna doza roksadustata temelji se na prosječnoj propisanoj dozi LSE u 4 tjedna prije prelaska (vidjeti tablicu 1). Prva doza roksadustata treba zamijeniti sljedeću predviđenu dozu trenutnog LSE.

Tablica 1. Početne doze roksadustata koje treba uzimati tri puta tjedno u bolesnika koji prelaze s LSE

Darbepoetin alfa, intravenska ili supkutana doza (mikrogrami/tjedan)	Epoetin, intravenska ili supkutana doza (IU/tjedan)	Metoksipolietilen glikol-epoetin beta, intravenska ili supkutana doza (mikrogrami/mjesec)	Doza roksadustata (miligrami tri puta tjedno)
Manje od 25	Manje od 5000	Manje od 80	70
25 do manje od 40	5000 do 8000	80 do i uključujući 120	100
40 do uključujući 80	Više od 8000 do uključujući 16 000	Više od 120 do uključujući 200	150
Više od 80	Više od 16 000	Više od 200	200

LSE: lijek za stimulaciju eritropoeze

Prilagodba doze i praćenje hemoglobina

Individualizirano održavanje doze kreće se u rasponu od 20 mg do 400 mg tri puta tjedno (vidjeti dio *maksimalna preporučena doza*). Razine hemoglobina treba pratiti svaka dva tjedna sve dok se ne postigne i stabilizira željeni nivo hemoglobina od 10 do 12 g/dl, te svaka 4 tjedna nakon toga ili kako je klinički indicirano.

Doza roksadustata može se postupno prilagoditi na razine više ili niže od početne doze, 4 tjedna nakon početka liječenja i svaka 4 tjedna nakon toga osim ako se hemoglobin poveća više od 2 g/dl, u tom slučaju dozu treba odmah smanjiti za jedan korak. Pri prilagodbi doze roksadustata, razmotrite trenutne razine hemoglobina i nedavnu stopu promjene razine hemoglobina tijekom protekla 4 tjedna, te pratite korake prilagodbe doze u skladu s algoritmom prilagodbe doze opisanim u tablici 2.

Postupno povišenje ili sniženje doze trebalo bi slijediti redosljed dostupnih doza:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (samo za bolesnike s KBB-om koji su na dijalizi).

Tablica 2. Pravila prilagodbe doze

Promjena razine hemoglobina tijekom prethodna 4 tjedna ¹	Trenutna razina hemoglobina (g/dl):			
	Niža od 10,5	10,5 do 11,9	12,0 do 12,9	13,0 ili viša
Promjena vrijednosti veća od +1,0 g/dl	Bez promjene	Smanjiti dozu za jedan korak	Smanjiti dozu za jedan korak	Obustaviti doziranje, pratiti razinu hemoglobina i nastaviti doziranje kad je hemoglobin manji od 12,0 g/dl, u dozi koja je smanjena za dva koraka
Promjena vrijednosti između -1,0 i +1,0 g/dl	Povećati dozu za jedan korak	Bez promjene	Smanjiti dozu za jedan korak	
Promjena vrijednosti manja od -1,0 g/dl	Povećati dozu za jedan korak	Povećati dozu za jedan korak	Bez promjene	

Doza roksadustata ne smije se prilagođavati češće od jednom svaka 4 tjedna, osim ako se hemoglobin poveća više od 2 g/dl u bilo koje vrijeme unutar razdoblja od 4 tjedna, u tom slučaju dozu treba odmah smanjiti za jedan korak.

¹Promjena hemoglobina (Hb) tijekom prethodna 4 tjedna = (sadašnja vrijednost Hb) – (prethodna vrijednost Hb vađenog prije 4 tjedna).

Ako je potrebno dodatno smanjenje doze za bolesnika koji već uzima najnižu dozu (20 mg tri puta tjedno), nemojte smanjivati dozu od 20 mg lomljenjem tablete, već smanjite učestalost doze na dva puta tjedno. Ako je potrebno dodatno smanjenje doze, učestalost doze može se dodatno smanjiti na jednom tjedno.

Doza održavanja

Nakon stabilizacije do ciljne razine hemoglobina između 10 i 12 g/dl, treba nastaviti redovito pratiti razine hemoglobina i slijediti pravila prilagodbe doze (vidjeti tablicu 2).

Bolesnici koji započinju dijalizu dok su na liječenju roksadustatom

Nije potrebna specifična prilagodba doze za bolesnike s KBB-om koji započinju dijalizu dok se liječe roksadustatom. Treba slijediti standardna pravila o prilagodbi doze (vidjeti tablicu 2).

Istodobno liječenje roksadustatom s induktorima ili inhibitorima

Prilikom započinjanja ili prekida istodobnog liječenja jakim inhibitorima (npr. gemfibrozil) ili induktorima enzima CYP2C8 (npr. rifampicin) ili inhibitorima enzima UGT1A9 (npr. probenecid): treba rutinski pratiti razine hemoglobina i slijediti pravila prilagodbe doze (vidjeti tablicu 2; također vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Maksimalna preporučena doza

Bolesnici koji nisu na dijalizi: doza roksadustata ne smije prelaziti 3 mg/kg tjelesne težine ili 300 mg tri puta tjedno, ovisno o tome što je od navedenog niže.

Bolesnici koji su na dijalizi: doza roksadustata ne smije prelaziti 3 mg/kg tjelesne težine ili 400 mg tri puta tjedno, ovisno o tome što je od navedenog niže.

Propuštena doza

Ako se propusti doza i preostalo je više od jednog dana do sljedeće predviđene doze, propuštena doza mora se uzeti što je prije moguće. Ako do sljedeće predviđene doze preostaje jedan dan ili manje, propuštena doza mora se preskočiti, a sljedeća doza mora se uzeti sljedećeg predviđenog dana. U svakom slučaju, nakon toga treba nastaviti redoviti raspored doziranja.

Posebne populacije

Stariji

Nije potrebna prilagodba početne doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba razine početne doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Preporučuje se oprez prilikom propisivanja roksadustata bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Početnu dozu treba smanjiti na pola ili na razinu doze koja je najbliža polovini početne doze prilikom započinjanja liječenja u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Evrenzo se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) jer sigurnost i djelotvornost u toj populaciji nisu procijenjene (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost roksadustata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Evrenzo filmom obložene tablete treba uzimati peroralno, sa ili bez hrane. Tablete treba progutati cijele, a ne žvakati, lomiti ili drobiti jer nema kliničkih podataka pod tim uvjetima, te radi zaštite jezgre tablete osjetljive na svjetlost od fotodegradacije.

Tablete treba uzeti najmanje 1 sat nakon primjene vezača fosfata (osim lantana) ili drugih lijekova koji sadrže multivalentne katione poput kalcija, željeza, magnezija ili aluminija (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Evrenzo je kontraindiciran u sljedećim stanjima:

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni rizik i rizik od mortaliteta

Sveukupno, kardiovaskularni rizik i rizik od mortaliteta za liječenje roksadustatom procijenjen je usporedivim s kardiovaskularnim rizikom i rizikom od mortaliteta za terapiju LSE-om na temelju podataka iz direktnog uspoređivanja obje terapije (vidjeti dio 5.1). Budući da se za bolesnike s anemijom povezanom s KBB-om koji nisu na dijalizi, ovaj rizik nije mogao procijeniti s dovoljno pouzdanosti naspram placeba, odluka o liječenju tih bolesnika roksadustatom treba se temeljiti na sličnim razmatranjima koja će se primijeniti prije liječenja LSE-om.

Nadalje, identificirano je nekoliko čimbenika koji možda pridonose tom riziku, uključujući izostanak odgovora na liječenje i prelazak stabilnih bolesnika na dijalizu liječenih LSE-om (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). U slučaju izostanka odgovora, liječenje roksadustatom ne smije se nastaviti nakon 24 tjedna od početka liječenja (vidjeti dio 4.2). Prelazak bolesnika na dijalizu koji su inače stabilni na liječenju LSE-om treba razmotriti samo kad postoji valjani klinički razlog (vidjeti dio 4.2). Za stabilne bolesnike liječene LSE-om s anemijom povezanom s KBB-om koji nisu na dijalizi, ovaj se rizik nije mogao procijeniti jer ti bolesnici nisu ispitani. Odluka o liječenju tih bolesnika roksadustatom treba se temeljiti na razmatranju koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

Trombotski vaskularni događaji

Prijavljen rizik od trombotskih vaskularnih događaja (TVE) uključujući duboku vensku trombozu (DVT), plućnu emboliju (PE) i cerebralni infarkt treba pažljivo odvagati u odnosu na korist liječenja roksadustatom posebice u bolesnika s već postojećim faktorima rizika za TVE, uključujući pretilost i prethodnu TVE u anamnezi. Većina DVT, PE događaja i događaja cerebralnog infarkta bila je ozbiljna. Prijavljeni su smrtni slučajevi kao posljedica cerebralnog infarkta.

Zabilježen je nagli porast u vrijednostima Hb-a u nekim slučajevima cerebrovaskularnog infarkta.

Tromboza vaskularnog pristupa prijavljena je kao vrlo česta u kliničkim ispitivanjima među bolesnicima s KBB-om koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.8). Kod tih bolesnika, stope tromboze vaskularnog pristupa u bolesnika koji se liječe roksadustatom bile su najviše u prvih 12 tjedana nakon početka liječenja, posebno s vrijednostima hemoglobina većim od 12 g/dl te kod povećanja hemoglobina većih od 2 g/dl tijekom 4 tjedna. Preporučuje se pomno praćenje razina hemoglobina i prilagođavanje doze primjenom pravila prilagođavanja doze (vidjeti tablicu 2) kako bi se izbjegli ti nivoi.

Bolesnike sa znakovima i simptomima TVE-a treba hitno pregledati i primijeniti standardno liječenje. Odluka o privremenom ili trajnom prekidu liječenja treba se temeljiti na razmatranju koristi i rizika za svakog bolesnika pojedinačno.

Napadaji

Napadaji su prijavljeni kao česti u kliničkim ispitivanjima među bolesnicima koji su primali roksadustat (vidjeti dio 4.8). Roksadustat treba oprezno primjenjivati u bolesnika s napadajima u anamnezi (konvulzije ili napadaji), epilepsijom ili medicinskim stanjima povezanim s predispozicijom za aktivnost napadaja kao što su infekcije središnjeg živčanog sustava (SZS). Odluka o privremenom ili trajnom prekidu liječenja treba se temeljiti na razmatranju koristi i rizika pojedinog bolesnika.

Ozbiljne infekcije

Najčešće prijavljene ozbiljne infekcije bile su upala pluća i infekcije mokraćnog sustava. Bolesnike sa znakovima i simptomima infekcije treba hitno pregledati i primijeniti standardno liječenje.

Sepsa

Sepsa je bila jedna od najčešće prijavljenih ozbiljnih infekcija i uključivala je smrtonosne događaje. Bolesnike sa znakovima i simptomima sepse (npr. infekcija koja se širi tijelom s niskim krvnim tlakom i potencijalnim zatajenjem organa) treba hitno pregledati i primijeniti standardno liječenje.

Sekundarni hipotireoidizam

Pri primjeni roksadustata prijavljeni su slučajevi sekundarnog hipotireoidizma (vidjeti dio 4.8). Ove reakcije bile su reverzibilne nakon ukidanja roksadustata. Preporučuje se motrenje funkcije štitnjače prema kliničkoj indikaciji.

Neodgovarajući odgovor na terapiju

Neodgovarajući odgovor na terapiju roksadustatom treba potaknuti potragu za uzročnim čimbenicima. Treba ispraviti nedostatke hranjivih sastojaka. Interkurentne infekcije, okultni gubitak krvi, hemoliza, teška toksičnost aluminija, podležeće hematološke bolesti ili fibroza koštane srži također mogu ugroziti eritropoetski odgovor. U okviru procjene treba uzeti u obzir broj retikulocita. Ako se izuzmu tipični uzroci izostanka odgovora, a bolesnik ima retikulocitopeniju, treba razmotriti pregled koštane srži. U nedostatku razloga za neadekvatan odgovor na terapiju koji se može adresirati, Evrenzo se ne smije nastaviti nakon 24 tjedana terapije.

Oštećenje funkcije jetre

Preporučuje se oprez prilikom primjene roksadustata bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Evrenzo se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Trudnoća i kontracepcija

Primjena roksadustata se ne smije započeti kod žena koje planiraju zatrudnjeti, tijekom trudnoće ili kada se tijekom trudnoće dijagnosticira anemija povezana s KBB-om. U tim slučajevima treba započeti drugu terapiju, ako je prikladno. U slučaju trudnoće tijekom primjene roksadustata, liječenje treba prekinuti i započeti drugo liječenje, ako je primjereno. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje jedan tjedan nakon posljednje doze lijeka Evrenzo (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Zlouporaba

Zlouporaba može dovesti do prekomjernog povećanja hematokrita. To može biti povezano s komplikacijama kardiovaskularnog sustava opasnim po život.

Pomoćne tvari

Evrenzo sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Evrenzo sadrži boju Allura Red AC aluminium lake (vidjeti dio 6.1) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Evrenzo sadrži sojin lecitin u tragovima. Bolesnici koji su alergični na kikiriki ili soju ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na roksadustat

Vezači fosfata i drugi lijekovi koji sadrže multivalentne katione

Istodobna primjena roksadustata s vezačima fosfata sevelamerkarbonatom ili kalcijevim acetatom u zdravih ispitanika smanjuje AUC roksadustata za 67 % odnosno 46 %, a C_{max} za 66 % odnosno 52 %. Roksadustat može stvoriti kelate s multivalentnim kationima, poput vezača fosfata ili drugih lijekova koji sadrže kalcij, željezo, magnezij ili aluminij. Vremenski odmak primjene vezača fosfata (u razmaku od najmanje 1 sata) nije imao klinički značajan učinak na izloženost roksadustatu u bolesnika

s KBB-om. Roksadustat treba uzeti najmanje 1 sat nakon primjene vezača fosfata ili drugih lijekova ili dodataka prehrani koji sadrže multivalentne katione (vidjeti dio 4.2). Ovo se ograničenje ne odnosi na lantanov karbonat, budući da istodobna primjena roksadustata s lantanovim karbonatom nije rezultirala klinički značajnom promjenom u izloženosti roksadustatu u plazmi.

Modifikatori aktivnosti enzima CYP2C8 ili UGT1A9

Roksadustat je supstrat enzima CYP2C8 i UGT1A9. Istodobna primjena roksadustata s gemfibrozilom (inhibitorom CYP2C8 i OATP1B1) ili probenecidom (inhibitorom UGT i OAT1/OAT3) u zdravih ispitanika povećala je AUC roksadustata za 2,3 puta, a C_{max} za 1,4 puta. Potrebno je pratiti razine hemoglobina prilikom započinjanja ili prekida istodobnog liječenja gemfibrozilom, probenecidom, drugim jakim inhibitorima ili induktorima enzima CYP2C8 ili drugim jakim inhibitorima enzima UGT1A9. Prilagodite dozu roksadustata slijedeći pravila prilagodbe doze (vidjeti tablicu 2) na temelju praćenja hemoglobina.

Učinci roksadustata na druge lijekove

Supstrati prijenosnika OATP1B1 ili BCRP

Roksadustat je inhibitor prijenosnika BCRP i OATP1B1. Ti prijenosnici igraju važnu ulogu u unosu i efluksu statina u crijevima i jetri. Istodobna primjena 200 mg roksadustata sa simvastatinom u zdravih ispitanika povećala je AUC i C_{max} simvastatina 1,8 odnosno 1,9 puta, a AUC i C_{max} simvastatinske kiseline (aktivni metabolit simvastatina) 1,9 odnosno 2,8 puta. Koncentracije simvastatina i simvastatinske kiseline također su se povećale kada je simvastatin primijenjen 2 sata prije ili 4 ili 10 sati nakon roksadustata. Istodobna primjena 200 mg roksadustata sa rosuvastatinom povećala je AUC i C_{max} rosuvastatina 2,9 odnosno 4,5 puta. Istodobna primjena 200 mg roksadustata sa atorvastatinom povećala je AUC i C_{max} atorvastatina 2,0 odnosno 1,3 puta.

Također se očekuju interakcije sa drugim statinima. Kada se primjenjuju istodobno s roksadustatom, potrebno je razmotriti ovu interakciju, pratiti nuspojave povezane sa statinima i potrebu za smanjenjem doze statina. Pogledajte informacije o propisivanju statina prilikom odlučivanja o odgovarajućoj dozi statina za pojedinačne bolesnike.

Roksadustat može povećati izloženost u plazmi drugih lijekova koji su supstrati prijenosnika BCRP ili OATP1B1. Potrebno je pratiti moguće nuspojave istodobno primijenjenih lijekova i prilagoditi dozu u skladu s tim.

Roksadustat i lijekovi koji stimuliraju eritropoezu (LSE)

Ne preporučuje se kombinirati primjenu roksadustata i LSE jer kombinacija nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća, žene u reproduktivnoj dobi i kontracepcija

Nema podataka o primjeni roksadustata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Roksadustat je kontraindiciran u trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ne preporučuje se koristiti roksadustat u prvom i drugom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4).

U slučaju trudnoće tijekom primjene lijeka Evrenzo, liječenje treba prekinuti i prijeći na druga liječenja, ako je primjereno (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se roksadustat/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da se roksadustat izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Evrenzo je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, nije bilo učinaka roksadustata na plodnost mužjaka i ženki. Međutim, zabilježene su promjene u reproduktivnim organima mužjaka štakora. Potencijalni učinci roksadustata na plodnost muškaraca trenutno nije poznata. U dozi toksičnoj za majku, zabilježen je gubitak embrija (vidjeti dio 5.3). Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje jedan tjedan nakon posljednje doze lijeka Evrenzo.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Roksadustat malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljeni su napadaji tijekom liječenja lijekom Evrenzo (vidjeti dio 4.4). Stoga je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Evrenzo procijenjena je u 3542 bolesnika s anemijom i KBB-om koji nisu ovisni o dijalizi (engl. *non-dialysis dependent*, NDD) i 3353 bolesnika s anemijom i KBB-om koji su ovisni o dijalizi (engl. *dialysis dependent*, DD) koji su primili najmanje jednu dozu roksadustata.

Najčešće (≥ 10 %) nuspojave povezane s roksadustatom su hipertenzija (13,9 %), tromboza vaskularnog pristupa (12,8 %), proljev (11,8 %), periferni edem (11,7 %), hiperkalemija (10,9 %) i mučnina (10,2 %).

Najčešće (≥ 1 %) ozbiljne nuspojave povezane s roksadustatom bile su sepsa (3,4 %), hiperkalemija (2,5 %), hipertenzija (1,4 %) i duboka venska tromboza (1,2 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u ovom dijelu prema kategoriji učestalosti.

Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3. Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Trombocitopenija
Endokrini poremećaji	Nepoznato	Sekundarni hipotireoidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Hiperkalemija
Psijhijatrijski poremećaji	Često	Nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Često	Napadaji, glavobolja
	Manje često	Cerebralni infarkt
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipertenzija, tromboza vaskularnog pristupa ¹
	Često	Duboka venska tromboza (DVT)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina, proljev
	Često	Zatvor, povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Generalizirani ekfolijativni dermatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Periferni edem
Pretrage	Nepoznato	Snižen tireostimulirajući hormon (TSH) u krvi, povišena razina bakra u krvi

¹Ova je nuspojava povezana s bolesnicima s KBB-om koji su bili na dijalizi dok su primali roksadustat.

Opis odabranih nuspojava

Trombotski vaskularni događaji

Kod bolesnika s KBB-om koji nisu na dijalizi, DVT događaji bili su manje česti, javljajući se u 1,0 % (0,6 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala roksadustat i 0,2 % (0,2 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala placebo. Kod bolesnika s KBB-om koji su na dijalizi, DVT događaji pojavili su se u 1,3 % (0,8 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala roksadustat i 0,3 % (0,1 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala LSE (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika s KBB-om koji nisu na dijalizi, plućna embolija zabilježena je u 0,4 % (0,2 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala roksadustat, u usporedbi s 0,2 % (0,1 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala placebo. Kod bolesnika s KBB-om koji su na dijalizi, plućna embolija zabilježena je u 0,6 % (0,3 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala roksadustat, u usporedbi s 0,5 % (0,3 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala LSE (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika s KBB-om koji su na dijalizi, tromboza vaskularnog pristupa zabilježena je u 12,8 % (7,6 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala roksadustat, u usporedbi s 10,2 % (5,4 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala LSE (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika s KBB-om koji nisu na dijalizi, ukupna incidencija događaja ishemijskih vaskularnih stanja središnjeg živčanog sustava bila je viša u skupini koja je primala roksadustat (3,9 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (2,4 %), a prilagođena stopa incidencije bila je viša u skupini koja je primala roksadustat (2,3) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (1,8). Cerebralni infarkt pokazao je 0,2 % veću pojavnost u skupini koja je primala roksadustat u odnosu na skupinu koja je primala placebo (0,6 % prema 0,4 %).

Kod bolesnika s KBB-om koji su na dijalizi, ukupna incidencija događaja ishemijskih vaskularnih stanja središnjeg živčanog sustava bila je slična u skupini koja je primala roksadustat (4,8 %) u usporedbi s aktivnom kontrolnom skupinom (4,2 %). Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina izloženosti bila je 2,8 u skupini koja je primala roksadustat u usporedbi sa 2,2 u aktivnoj kontrolnoj skupini. Ishemijski moždani udar pokazao je 0,2 % veću pojavnost u skupini koja je primala roksadustat u odnosu na skupinu koja je primala aktivni komparator (0,8 % prema 0,6 %).

Napadaji

Kod bolesnika s KBB-om koji nisu na dijalizi, napadaji su se pojavili u 1,1 % (0,6 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala roksadustat i 0,2 % (0,2 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika s KBB-om koji su na dijalizi, napadaji su se pojavili u 2,0 % (1,2 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala roksadustat i 1,6 % (0,8 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala LSE (vidjeti dio 4.4).

Sepsa

Kod bolesnika s KBB-om koji nisu na dijalizi, sepsa je zabilježena u 2,1 % (1,3 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala roksadustat, u usporedbi s 0,4 % (0,3 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala placebo. Kod bolesnika koji su na dijalizi, sepsa je zabilježena u 3,4 % (2,0 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala roksadustat, u usporedbi s 3,4 % (1,8 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala LSE (vidjeti dio 4.4).

Kožne reakcije

Tijekom postmarketinškog praćenja, zabilježen je generalizirani ekfolijativni dermatitis koji je jedna od teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) te je uočena povezanost s liječenjem roksadustatom (nepoznata učestalost).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Jednokratne suprat terapijske doze roksadustata od 5 mg/kg (do 510 mg) u zdravih ispitanika bile su povezane s prolaznim povećanjem broja otkucaja srca, povećanom učestalošću blagog do umjerenog muskuloskeletalnog bola, glavobolja, sinusne tahikardije i, manje često, niskim krvnim tlakom, svi ovi nalazi nisu bili ozbiljni. Predoziranje roksadustatom može povećati razine hemoglobina iznad željenih

razina (10 - 12 g/dl), što treba liječiti prekidom ili smanjenjem doze roksadustata (vidjeti dio 4.2) te pažljivim praćenjem i liječenjem ako je klinički indicirano. Roksadustat i njegovi metaboliti ne uklanjaju se značajno hemodijalizom (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci protiv anemije, ostali pripravci protiv anemije, ATK oznaka: B03XA05.

Mehanizam djelovanja

Roksadustat je inhibitor prolil-hidroksilaze hipoksijom induciranog faktora, (engl. *hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor*, HIF-PHI). Aktivnost HIF-PH enzima kontrolira unutarstanične razine HIF-a, faktora transkripcije koji regulira ekspresiju gena koji sudjeluju u eritropoezi. Aktivacija HIF puta važna je u adaptivnom odgovoru na hipoksiju kako bi se povećalo stvaranje crvenih krvnih stanica. Kroz reverzibilnu inhibiciju HIF-PH-a, roksadustat stimulira koordinirani eritropoetski odgovor koji uključuje povećanje razine endogenog eritropoetina u plazmi, regulaciju proteina prijenosnika željeza i smanjenje hepcidina (protein regulator željeza koji se povećava tijekom upale u KBB-u). To rezultira poboljšanom bioraspoloživošću željeza, povećanim stvaranjem hemoglobina i povećanom masom crvenih krvnih stanica.

Farmakodinamički učinci

Učinci na QTc i srčanu frekvenciju

Temeljito ispitivanje QT (TQT) intervala u zdravih ispitanika s roksadustatom u jednokratnoj terapijskoj dozi od 2,75 mg/kg i jednokratnoj suprat terapijskoj dozi od 5 mg/kg (do 510 mg) nije pokazalo produljenje QTc intervala. Isto temeljito QT ispitivanje pokazalo je povećanje placebom korigirane srčane frekvencije od 9 do 10 otkucaja u minuti 8 do 12 sati nakon doze od 2,75 mg/kg i 15 do 18 otkucaja u minuti 6 do 12 sati nakon doze od 5 mg/kg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Razvojni program kod anemije s KBB-om

Djelotvornost i sigurnost roksadustata procjenjivane su najmanje 52 tjedna u globalno vođenom programu faze 3 koji je obuhvaćao 8 multicentričnih i randomiziranih ispitivanja u bolesnika s KBB-om s anemijom koji nisu ovisni o dijalizi (NDD) i bolesnika s KBB-om s anemijom koji su ovisni o dijalizi (DD) (vidjeti tablicu 4).

Tri NDD ispitivanja na bolesnicima s KBB-om stadija 3-5 bila su dvostruko slijepa i placebom kontrolirana ispitivanja (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001), a jedno ispitivanje bilo je otvoreno, kontrolirano LSE-om (DOLOMITES, 1517-CL-0610) koje je koristilo darbepoetin alfa kao komparator. Sva NDD ispitivanja procijenila su djelotvornost i sigurnost bolesnika koji nisu liječeni LSE-om korigirajući te zatim održavajući hemoglobin u ciljnom rasponu od 10 do 12 g/dl (korekcija hemoglobina).

U četiri otvorena DD ispitivanja, kontrolirana LSE-om (kontrola: epoetin alfa i/ili darbepoetin alfa) u bolesnika na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi, procijenjena je djelotvornost i sigurnost u različitim aspektima:

- kod korekcije hemoglobina (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- kod prelaska bolesnika s LSE s ciljem održavanja hemoglobina u ciljnom rasponu (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- ili kombinirajući pristupe korekcije hemoglobina i prelaska s LSE (ROCKIES, D5740C00002).

Bolesnici u NDD ispitivanjima imali su KBB stadija 3 do 5 i nisu primali dijalizu. Svi su bolesnici imali prosječan Hb $\leq 10,0$ g/dl osim bolesnika u ispitivanju DOLOMITES (1517-CL-0610), koje je dopuštalo prosječan Hb $\leq 10,5$ g/dl. Razine feritina trebale su biti ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608;

ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) ili ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Osim za bolesnike u ispitivanju (OLYMPUS, D5740C00001), koje je dopuštalo liječenje LSE-om do 6 tjedana prije randomizacije, bolesnici nisu smjeli primati liječenje LSE-om unutar 12 tjedana od randomizacije.

Bolesnici u DD ispitivanjima morali su biti na dijalizi: stabilan DD za bolesnike u ispitivanju PYRENEES (1517-CL-0613), definirano dijalizom duljom od 4 mjeseca; ili incidentni (ID) DD za bolesnike u ispitivanju HIMALAYAS (FGCL-4592-063), definirano kao dijaliza ≥ 2 tjedna, ali ≤ 4 mjeseca. Bolesnici u ispitivanjima SIERRAS (FGCL-4592-064) i ROCKIES (D5740C00002) uključivali su stabilne (oko 80 % do 90 %) i ID (oko 10 % do 20 %) DD bolesnike. Feritin je trebao biti ≥ 100 ng/ml kod svih bolesnika. Svim bolesnicima bio je potreban intravenski ili supkutani LSE najmanje 8 tjedana prije randomizacije, osim kod bolesnika u ispitivanju HIMALAYAS (FGCL-4592-063) koje je isključivalo bolesnike koji su primili liječenje LSE-om unutar 12 tjedana prije randomizacije.

Liječenje roksadustatom slijedilo je principe uputa za doziranje kako je opisano u dijelu 4.2. Demografski podaci bolesnika i sve početne značajke u pojedinačnim ispitivanjima bili su usporedivi između skupina koje su primale roksadustat i kontrolnih skupina. Medijan dobi kod randomizacije bio je 55 do 69 godina, sa 16,6 % do 31,1 % bolesnika u dobnom rasponu od 65 do 74 godine, te 6,8 % do 35 % bolesnika u dobi od ≥ 75 godina. Postotak bolesnika kretao se između 40,5 % do 60,7 %. U ispitivanjima su najčešće zastupljene rase bijela, crna ili afroamerička i azijska. Najčešće etiologije KBB-a bile su dijabetes i hipertenzivna nefropatija. Medijan razina hemoglobina bio je u rasponu od 8,60 do 10,78 g/dl. Približno 50-60 % NDD bolesnika i 80-90 % DD bolesnika imali su zadovoljavajuće zalihe željeza na početku ispitivanja.

Podaci iz sedam ispitivanja faze 3 objedinjeni su u dvije odvojene populacije (tri NDD i četiri DD) (vidjeti tablicu 4).

Tri placebom kontrolirana NDD ispitivanja (2386 bolesnika na roksadustatu; 1884 bolesnika na placebo) bila su uključena u NDD skupinu. Podaci iz ispitivanja faze 3 kontroliranog LSE-om NDD DOLOMITES (1517-CL-0610; 323 bolesnika na roksadustatu i 293 bolesnika na darbepoetinu alfa) nisu uključeni u NDD objedinjenu analizu jer je ovo ispitivanje jedino otvoreno, aktivno kontrolirano ispitivanje u NDD populaciji.

Četiri DD ispitivanja kontrolirana LSE-om (2354 bolesnika na roksadustatu; 2360 bolesnika na LSE [epoetin alfa i/ili darbepoetin alfa]) bila su uključena u DD skupinu. Unutar DD skupine, utvrđene su dvije podskupine kako bi se odrazile dva različita aspekta liječenja:

- Bolesnici u DD populaciji koji su bili na dijalizi duže od 2 tjedna, a manje od 4 mjeseca dobili su naziv incidentni (ID) DD bolesnici (ID DD skupina) odražavajući aspekt korekcije hemoglobina.
- Bolesnici u DD populaciji koji su bili na dijalizi nakon ovog praga od 4 mjeseca dobili su naziv stabilni DD bolesnici (stabilna DD skupina) odražavajući aspekt prelaska s LSE.

Tablica 4. Pregled razvojnog programa faze 3 roksadustata kod anemije s KBB-om

Ispitivanja na NDD bolesnicima				
	Placebom kontrolirana ispitivanja (NDD skupina)			Ispitivanje kontrolirano LSE-om (darbepoetin alfa)
Aspekt liječenja	Korekcija Hb-a			
Ispitivanje	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomizirano (roksadustat/komparator)	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1384/1376)	616 (323/293)

Ispitivanja na DD bolesnicima				
	Ispitivanja kontrolirana LSE-om (DD skupina) (epoetin alfa ili darbepoetin alfa)			
Aspekt liječenja	Prelazak s LSE		Korekcija Hb-a	Prelazak s LSE i korekcija Hb-a
Ispitivanje	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomizirano (roksadustat/ komparator)	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1048/1053)

DD: ovisni o dijalizi; LSE: lijek za stimulaciju eritropoeze; Hb: hemoglobin; NDD: nisu ovisni o dijalizi.

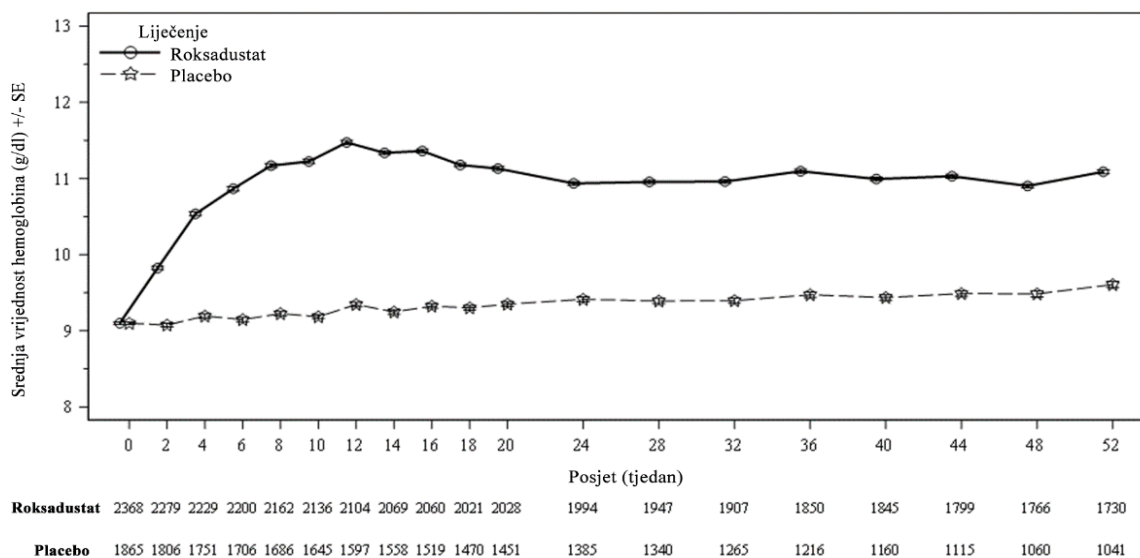
NDD KBB bolesnici

Rezultati djelotvornosti

Tijek hemoglobina tijekom liječenja

U kliničkim ispitivanjima, roksadustat je bio djelotvoran u postizanju i održavanju ciljnih razina hemoglobina (10-12 g/dl) u bolesnika s KBB anemijom koji nisu na dijalizi (vidjeti sliku 1).

Slika 1. Srednja vrijednost (SE) Hb (g/dl) tijekom vremena do 52. tjedna (FAS); NDD skupina (korekcija Hb-a)



FAS (engl. *full analysis set*): potpuni skup podataka za analizu; Hb: hemoglobin; NDD: nisu ovisni o dijalizi; SE (engl. *standard error*): standardna pogreška.

Glavne mjere ishoda djelotvornosti za Hb u NDD KBB bolesnika

U NDD bolesnika koji su trebali liječenje anemije radi korekcije Hb-a, udio bolesnika koji su postigli odgovor Hb-a tijekom prva 24 tjedna bio je viši u skupini koja je primala roksadustat (80,2 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (8,7 %). Došlo je do statistički značajnog povećanja Hb-a od početne vrijednosti do vrijednosti od 28. do 36. tjedna u skupini koja je primala roksadustat (1,91 g/dl) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (0,14 g/dl), a donja granica 95-postotnog intervala pouzdanosti je iznad 1. U NDD ispitivanjima, povećanje Hb-a od najmanje 1 g/dl postignuto je s medijanom vremena od 4,1 tjedana (vidjeti tablicu 5).

U otvorenom ispitivanju kontroliranom LSE-om NDD DOLOMITES (1517-CL-0610), udio bolesnika koji su postigli odgovor Hb-a tijekom prva 24 tjedna bio je neinferioran u skupini koja je primala

roksadustat (89,5 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala darbepoetin alfa (78 %) (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5. Glavne mjere ishoda djelotvornosti za Hb (NDD)

Populacija	NDD KBB bolesnici			
Aspekt liječenja	Korekcija Hb-a		Korekcija Hb-a	
Mjera ishoda/ Parametar	NDD skupina (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roksadustat n= 2 368	Placebo n= 1 865	Roksadustat n= 286	Darbepoetin alfa n= 273
Udio bolesnika koji su postigli odgovor Hb-a ¹				
Ispitanici s odgovorom, n (%) [95 % IP]	1899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Razlika u omjerima [95 % CI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Omjer izgleda [95 % CI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
P vrijednost	< 0,0001		NO	
Promjena od početne vrijednosti Hb-a (g/dl) ²				
Srednja vrijednost (SD) na početku	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Srednja vrijednost (SD) CFB	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
LS srednja vrijednost	1,91	0,14	1,85	1,84
Razlika LS srednje vrijednosti [95 % CI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
P vrijednost	< 0,0001		0,844	

CFB (engl. *change from baseline*): promjena od početne vrijednosti; CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti; KBB: kronična bolest bubrega; FAS: potpuni skup podataka za analizu; Hb: hemoglobin; LS (engl. *least squares*): metoda najmanjih kvadrata; NO: nije obavljeno; NDD: nisu ovisni o dijalizi; PPS (engl. *per protocol set*): skup prema planu ispitivanja; SD: standardna devijacija.

¹Odgovor Hb-a u prva 24 tjedana

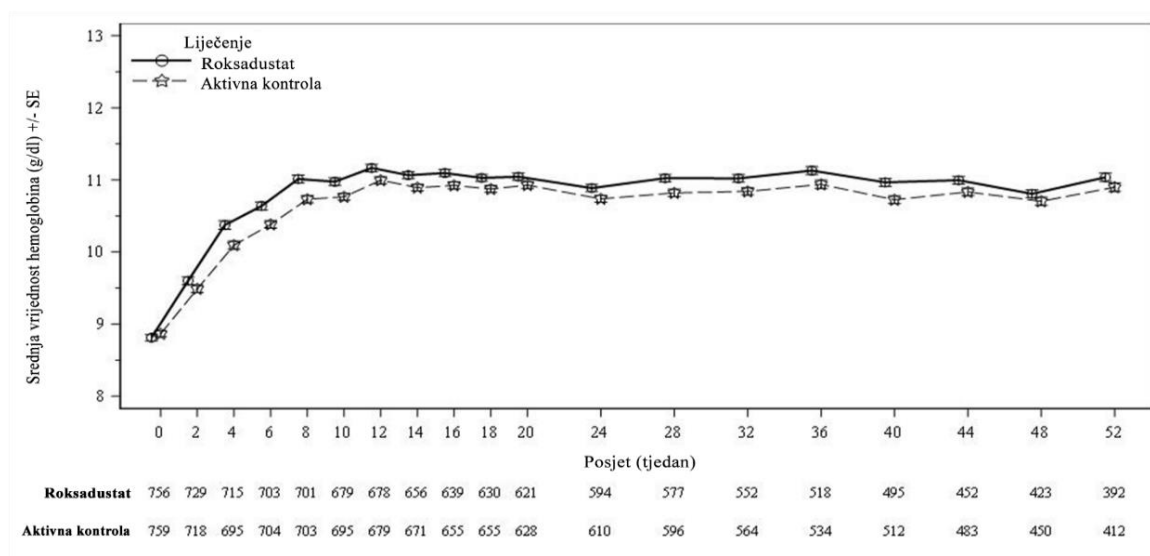
²Promjena od početne vrijednosti Hb-a do vrijednosti od 28. do 36. tjedna

DD KBB bolesnici

Tijek hemoglobina tijekom liječenja

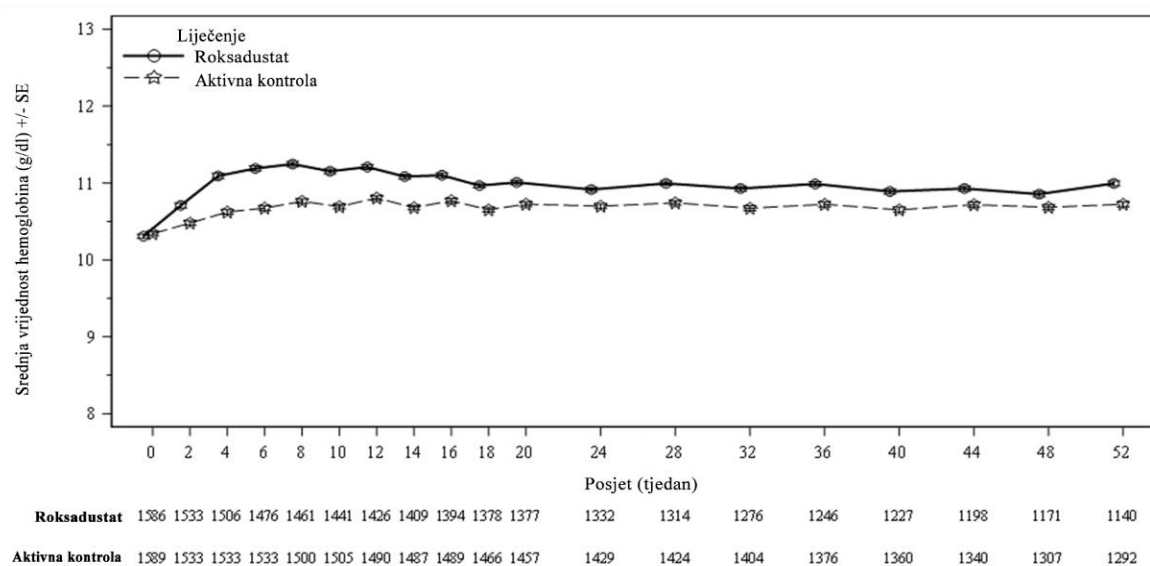
U kliničkim ispitivanjima, roksadustat je bio djelotvoran u postizanju i održavanju ciljnih razina hemoglobina (10-12 g/dl) u bolesnika s KBB-om na dijalizi bez obzira na prethodno liječenje LSE-om (vidjeti slike 2 i 3).

Slika 2. Srednja vrijednost (SE) Hb do 52. tjedna (FAS); ID DD podskupina (korekcija Hb-a)



DD: ovisni o dijalizi; FAS: potpuni skup podataka za analizu; Hb: hemoglobin; ID: incidentni; SE: standardna pogreška.

Slika 3. Srednja vrijednost (SE) Hb (g/dl) tijekom vremena do 52. tjedna (FAS); stabilna DD podskupina (prelazak s LSE)



DD: ovisan o dijalizi; LSE: lijek za stimulaciju eritropoeze; FAS: potpuni skup podataka za analizu; Hb: hemoglobin; SE: standardna pogreška.

Glavne mjere ishoda djelotvornosti za Hb u DD KBB bolesnika

Kod DD bolesnika koji su trebali liječenje anemije radi korekcije Hb-a i onih koji su prešli s liječenja LSE-om, došlo je do povećanja Hb-a od početne vrijednosti do vrijednosti od 28. do 36. tjedna u skupini koja je primala roksadustat; ovo je povećanje bilo usporedivo s onim zabilježenim u skupini liječenoj LSE-om i bilo je iznad unaprijed određene margine neinferiornosti od -0,75 g/dl. Udio bolesnika koji su postigli odgovor Hb-a tijekom prva 24 tjedna bio je sličan u skupinama koje su primale roksadustat i LSE (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6. Glavne mjere ishoda djelotvornosti za Hb (DD)

Populacija	DD bolesnici			
Aspekt liječenja	Korekcija Hb-a		Prelazak s LSE	
Mjera ishoda/ Parametar	ID DD skupina (FAS/PPS)		Stabilna DD skupina (PPS)	
	Roksadustat n = 756	LSE n = 759	Roksadustat n = 1379	LSE n = 1417
Promjena od početne vrijednosti Hb-a (g/dl)				
Srednja vrijednost (SD) na početku	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Srednja vrijednost (SD) CFB	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
LS srednja vrijednost	2,17	1,89	0,58	0,28
Razlika LS srednje vrijednosti [95 % CI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
P vrijednost	0,0013		< 0,0001	
Udio bolesnika koji su postigli odgovor Hb-a ^{1,2}				
Ispitanici s odgovorom, n (%) [95 % CI]	453 (59,9) [56,3; 63,4]	452 (59,6) [56,0; 63,1]	978 (70,9) [68,4; 73,3]	959 (67,7) [65,2; 70,1]
Razlika u omjerima [95 % CI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Omjer izgleda [95 % CI]	NO		NO	
P vrijednost	NO		NO	

CFB: promjena od početne vrijednosti; CI: interval pouzdanosti; KBB: kronična bolest bubrega; DD: ovisni o dijalizi; LSE: lijek za stimulaciju eritropoeze; FAS: potpuni skup podataka za analizu; Hb: hemoglobin; ID: incidentni; LS: metoda najmanjih kvadrata; NO: nije obavljeno; PPS: skup prema planu ispitivanja; SD: standardna devijacija.

¹Hb unutar ciljnog raspona od 10,0 do 12,0 g/dl tijekom 28. do 36. tjedna bez primanja terapije za hitno rješavanje simptoma unutar 6 tjedana prije i tijekom 8-tjednog razdoblja procjene.

²Podaci u ID DD skupini analizirani su samo za tjedne od 28. do 52.

Terapija za hitno ublažavanje simptoma (engl. rescue therapy), transfuzija crvenih krvnih stanica i intravensko željezo

Učinci liječenja roksadustatom na primjenu terapije za hitno ublažavanje simptoma, transfuziju crvenih krvnih stanica i intravensko željezo predstavljeni su u tablici 7 (NDD) i tablici 8 (DD). U kliničkim ispitivanjima, roksadustat je smanjio hepcidin (regulator metabolizma željeza), smanjio feritin, povećao željezo u serumu dok je zasićenost transferina bila stabilna, što su sve pokazatelji statusa željeza koji su bili procijenjeni kroz vrijeme.

LDL kolesterol

Učinci liječenja roksadustatom na LDL kolesterol predstavljeni su u tablicama 7 i 8. Došlo je do smanjenja srednje vrijednosti razina LDL i HDL kolesterola kod bolesnika liječenih roksadustatom u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom ili LSE-om. Učinak na LDL kolesterol bio je izraženiji, što je dovelo do smanjenja omjera LDL/HDL, te je primijećen bez obzira na primjenu statina.

Tablica 7. Druge mjere ishoda djelotvornosti: primjena terapije za hitno ublažavanje simptoma, mjesečna intravenska primjena željeza i promjena LDL kolesterola od početne vrijednosti (NDD)

Populacija	NDD KBB bolesnici			
Intervencija	Korekcija		Korekcija	
	NDD skupina (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
Mjera ishoda/Parametar	Roksadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roksadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292

Broj bolesnika s terapijom za hitno ublažavanje simptoma, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	NO	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
i.v. željezo	50 (2,1)	90 (4,8)		
LSE	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Omjer hazarda	0,19		NO	
95 % CI	0,16 (0,23)			
P vrijednost	<0,0001			
Broj bolesnika s i.v. željezom, n (%) ²	NO		20 (6,2)	37 (12,7)
			9,9	21,2
IR				
Omjer hazarda			0,45	
95 % CI			0,26 (0,78)	
P vrijednost			0,004	
Promjena od početne vrijednosti LDL kolesterola (mmol/l) do vrijednosti od 12. do 28. tjedna ³				
Analiza primjenom ANCOVA-e				
LS srednja vrijednost	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95 % CI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; -0,127
Razlika LS srednje vrijednosti (R-komparator)	-0,513		-0,403	
95 % CI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
P vrijednost	<0,0001		<0,001	

P vrijednosti predstavljene za NDD skupinu su nominalne p vrijednosti.

ANCOVA: analiza kovarijance; CI: interval pouzdanosti; LSE: lijek za stimulaciju eritropoeze; FAS: potpuni skup podataka za analizu; IR (engl. *incidence rate*): stopa incidencije (na 100 bolesnik-godina pod rizikom); i.v.: intravenski; LDL: lipoprotein niske gustoće; LS: metoda najmanjih kvadrata; NO: nije obavljeno; NDD: nisu ovisni o dijalizi; R: roksadustat; RBC (engl. *red blood cell*): eritrociti;

¹Za primjenu terapije za hitno ublažavanje simptoma, NDD skupina je analizirana do 52. tjedna.

²Tijekom 1. - 36. tjedna.

³Promjena od početne vrijednosti LDL kolesterola procijenjena je samo do 24. tjedna za ispitivanje OLYMPUS (D5740C00001).

Tablica 8. Druge mjere ishoda djelotvornosti: primjena terapije za hitno ublažavanje simptoma, mjesečna intravenska primjena željeza i promjena LDL kolesterola od početne vrijednosti (DD)

Populacija	DD KBB bolesnici			
Intervencija	Korekcija		Prelazak	
	ID DD skupina (FAS)		Stabilna DD skupina (FAS)	
Mjera ishoda/ Parametar	Roksadustat n = 756	LSE n = 759	Roksadustat n = 1586	LSE n = 1589
Srednja vrijednost mjesečnog i.v. željeza tijekom 28. - 52. tjedna (mg)¹				
N	606	621	1414	1486
Srednja vrijednost (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Promjena od početne vrijednosti LDL kolesterola (mmol/l) do vrijednosti od 12. do 28. tjedna				
Analiza primjenom ANCOVA-e				
LS srednja vrijednost	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95 % CI	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; -0,003
Razlika LS srednje vrijednosti (R-komparator)	-0,453		-0,373	
95 % CI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
P vrijednost	<0,0001		<0,0001	

P vrijednosti predstavljene za ID DD skupinu i stabilnu DD skupinu su nominalne p vrijednosti.

ANCOVA: analiza kovarijance; CI: interval pouzdanosti; DD: ovisni o dijalizi; LSE: lijek za stimulaciju eritropoeze; FAS: potpuni skup podataka za analizu; ID: incidentna dijaliza; i.v.: intravenski; KBB: kronična bolest bubrega; LDL: lipoprotein niske gustoće; LS: metoda najmanjih kvadrata; R: roksadustat.

¹Vremensko razdoblje za ispitivanje PYRENEES (1517-CL-0613) bilo je do 36. tjedna, a vremensko razdoblje za ispitivanje ROCKIES (D5740C0002) bilo je od 36. tjedna do završetka ispitivanja.

U ispitivanju bolesnika na dijalizi SIERRAS (FGCL-4592-064), značajno manji udio bolesnika primio je transfuziju crvenih krvnih stanica tijekom liječenja u skupini roksadustat u usporedbi sa skupinom EPO-alfa (12,5 % naspram 21,1 %); brojčano smanjenje nije bilo statistički značajno u ispitivanju ROCKIES (D5740C00002) (9,8 % naspram 13,2 %).

Ishodi prijavljeni od strane bolesnika koji nisu na dijalizi

U ispitivanju DOLOMITES (1517-CL-0610), neinferiornost roksadustata prema darbepoetinu utvrđena je za SF-36 PF i SF-36 VT.

Ishodi prijavljeni od strane bolesnika koji su na dijalizi

U ispitivanju PYRENEES (1517-CL-0613), neinferiornost roksadustata prema LSE utvrđena je za promjene SF-36 PF i SF-36 VT od početne vrijednosti do vrijednosti od 12. do 28. tjedna.

Klinička sigurnost

Metaanaliza objedinjenih, ocijenjenih kardiovaskularnih događaja

Metaanaliza ocijenjenih velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE; sastavljen od smrtnosti od svih uzroka [engl. *all-cause mortality*, ACM], infarkta miokarda, moždanog udara) i MACE+ (sastavljen od ACM-a, infarkta miokarda, moždanog udara i hospitalizacije zbog nestabilne angine ili kongestivnog zatajenja srca), iz programa ispitivanja faze 3 provedena je na 8984 bolesnika.

Ishodi MACE, MACE+ i ACM predstavljeni su za tri seta podataka korištenjem objedinjenog omjera hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) i njegovog 95-postotnog intervala pouzdanosti (CI). Tri seta podataka uključuju:

- objedinjeni placebo kontroliran set podataka za korekciju hemoglobina u NDD bolesnika [uključuje bolesnike iz ispitivanja OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) i ALPS (1517-CL-0608); vidjeti tablicu 4]
- objedinjen set podataka za korekciju hemoglobina kontroliran LSE-om u NDD i ID-DD bolesnika [uključuje bolesnike iz ispitivanja DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) i ID DD bolesnike iz ispitivanja SIERRAS (FGCL-4592-064) i ROCKIES (D5740C00002); vidjeti tablicu 4]
- objedinjeni set podataka za prelazak s LSE kontroliran LSE-om u stabilnih DD bolesnika [uključujući bolesnike iz ispitivanja PYRENEES (1517-CL-0613) i stabilne DD bolesnike iz ispitivanja ROCKIES (D5740C00002) i SIERRAS (FGCL-4592-064); vidjeti tablicu 4]

MACE, MACE+ i ACM u placebo kontroliranom setu za korekciju hemoglobina u bolesnika s KBB-om koji nisu ovisni o dijalizi

U NDD bolesnika, analiza za MACE, MACE+ i ACM u analizi tijekom liječenja uključivala je sve podatke od početka ispitivanog liječenja sve do 28. dana praćenja nakon završetka liječenja. Analiza tijekom liječenja koristila je Coxov model inverzno ponderiran za vjerojatnost cenzuriranja (metoda IPCW) koji ima za cilj ispravljanje razlika u vremenu praćenja između roksadustata i placeba, uključujući identificirane čimbenike povećanog rizika i ranog prekida liječenja, posebice odrednice procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) i Hb na početku liječenja i tijekom vremena. Ostaje nesigurnost oko moguće prisutnosti rezidualne zbunjenosti kod ovog modela. Omjeri hazarda za analize tijekom liječenja bili su 1,26; 1,17 i 1,16 (vidjeti tablicu 9). ITT analize uključivale su sve podatke od početka ispitivanog liječenja sve do kraja sigurnosnog praćenja nakon liječenja. ITT analiza uključena je za ilustraciju neravnoteže u raspodjeli rizika koja daje prednost placebo u analizi liječenja, međutim, ITT analize općenito pokazuju smanjenje učinka liječenja ispitivanim lijekovima i u tim ITT analizama pristranost se ne može u potpunosti isključiti, pogotovo jer je uvedeno liječenje za hitno ublažavanje simptoma LSE-om nakon prekida liječenja ispitivanim lijekom. Omjeri hazarda su bili 1,10; 1,07 i 1,08, s gornjim granicama 95 % CI od 1,27; 1,21 odnosno 1,26.

Tablica 9. CV sigurnost i mortalitet u placebo kontroliranoj NDD skupini za korekciju hemoglobina

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadustat n = 2386	Placebo n = 1884	Roksadustat n = 2386	Placebo n = 1884	Roksadustat n = 2386	Placebo n = 1884
Tijekom liječenja						
Broj bolesnika s događajima (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (95 % CI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Broj bolesnika s događajima (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (95 % CI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: smrtnost od svih uzroka; ACM je komponenta MACE/MACE+; CI: interval pouzdanosti; FAIR (engl. *follow-up adjusted incidence rate*): stopa incidencije prilagođena za praćenje (broj bolesnika s događajem/100 bolesnik-godina); HR: omjer hazarda; ITT (engl. *intent-to-treat*): namjera za liječenje; MACE: veliki štetni kardiovaskularni događaj (smrt, infarkt miokarda i/ili moždani udar bez smrtnog ishoda); MACE+: veliki štetni kardiovaskularni događaj uključujući hospitalizacije zbog nestabilne angine i/ili kongestivnog zatajenja srca.

MACE, MACE+ i ACM u setu kontroliranom LSE-om za korekciju hemoglobina u bolesnika s KBB-om koji nisu ovisni o dijalizi i koji su ovisni o incidentnoj dijalizi

U setu za korekciju hemoglobina u NDD i ID-DD bolesnika, početne značajke i stope prekida liječenja bile su usporedive između objedinjenih bolesnika koji su primali roksadustat i objedinjenih bolesnika koji su primali LSE. Analiza za MACE, MACE+ i ACM zabilježenih u liječenju pokazali su omjere hazarda od 0,79, 0,78 odnosno 0,78 s gornjim granicama od 95 % CI od 1,02, 0,98 odnosno 1,05 (vidjeti tablicu 10). Analize tijekom liječenja upućuju da nema povećanog kardiovaskularnog rizika ili riziku od smrtnosti s roksadustatom u usporedbi s LSE u KBB bolesnika kojima je potrebna korekcija hemoglobina.

Tablica 10. CV sigurnost i mortalitet u LSE-kontroliranoj skupini bolesnika kojima je potrebna korekcija hemoglobina

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadustat n = 1083	LSE n = 1059	Roksadustat n = 1083	LSE n = 1059	Roksadustat n = 1083	LSE n = 1059
Tijekom liječenja						
Broj bolesnika s događajima (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
IR	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (95% CI)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: smrtnost svih uzroka; ACM je komponenta MACE/MACE+. CI: interval pouzdanosti; LSE: lijek za stimulaciju eritropoeze; HR: omjer hazarda; IR: stopa incidencije (broj bolesnika s događajem/100 bolesnik-godina); MACE: veliki štetni kardiovaskularni događaj (smrt, infarkt miokarda i/ili moždani udar koji bez smrtnog ishoda MACE+: veliki štetni kardiovaskularni događaj uključujući hospitalizacije zbog nestabilne angine i/ili kroničnog zatajenja srca.

MACE, MACE+ i ACM u setu kontroliranom LSE-om za prelazak s LSE u stabilnih KBB bolesnika ovisnih o dijalizi

U stabilnih DD bolesnika koji prelaze s LSE, analiza rezultata za MACE, MACE+ i ACM opaženih tijekom liječenja pokazala su omjere hazarda od 1,18; 1,03 odnosno 1,23, s gornjim granicama od 95 % CI za omjere hazarda od 1,38; 1,19 odnosno 1,49 (vidjeti tablicu 11). Rezultate u tablici 11 treba interpretirati s oprezom jer su bolesnici na roksadustatu prešli s LSE na početku ispitivanja, te utjecaj inherentnog rizika prelaska na bilo koje novo liječenje naspram ostanka na liječenju sa stabiliziranim hemoglobinom može zbuniti opažene rezultate i stoga se bilo kakve procjene usporedbe učinka liječenja ne mogu pouzdano utvrditi.

Tablica 11. CV sigurnost i mortalitet u LSE-kontroliranoj skupini stabilnih DD bolesnika za prelazak s LSE

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadustat n = 1594	LSE n = 1594	Roksadustat n = 1594	LSE n = 1594	Roksadustat n = 1594	LSE n = 1594
Tijekom liječenja						
Broj bolesnika s događajima (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
IR	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (95% CI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: smrtnost od svih uzroka; ACM je komponenta MACE/MACE+; CI: interval pouzdanosti; LSE: lijek za stimulaciju eritropoeze; HR: omjer hazarda; IR: stopa incidencije (broj bolesnika s događajem/100 bolesnik-godina); MACE: veliki štetni kardiovaskularni događaj (smrt, infarkt

miokarda i/ili moždani udar bez smrtnog ishoda); MACE+: veliki štetni kardiovaskularni događaj uključujući hospitalizacije zbog nestabilne angine i/ili kongestivnog zatajenja srca.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost roksadustatu u plazmi (površina ispod krivulje koncentracije lijeka u plazmi tijekom vremena [AUC] i maksimalna koncentracija u plazmi [$C_{\max}$]) proporcionalna je dozi unutar preporučenog terapijskog raspona doze. U režimu doziranja tri puta tjedno, koncentracije roksadustata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su unutar jednog tjedna (3 doze) s minimalnom akumulacijom. Farmakokinetika roksadustata ne mijenja se tijekom vremena.

Apsorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi ($C_{\max}$) obično se postignu 2 sata nakon doziranja natašte. Primjena roksadustata s hranom smanjila je $C_{\max}$ za 25 %, ali nije promijenila AUC u usporedbi sa stanjem natašte. Stoga se roksadustat može uzimati sa ili bez hrane (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Roksadustat se u visokoj mjeri veže za proteine ljudske plazme (oko 99 %), pretežno na albumin. Omjer koncentracija roksadustata između krvi i plazme je 0,6. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 24 l.

Biotransformacija

Na temelju *in vitro* podataka, roksadustat je supstrat za enzime CYP2C8 i UGT1A9, kao i za prijenosnike BCRP, OATP1B1, OAT1 i OAT3. Roksadustat nije supstrat za OATP1B3 ili P-gp. Roksadustat se primarno metabolizira u hidroksi-roksadustat i roksadustat-*O*-glukuronid. Nepromijenjeni roksadustat bio je glavna cirkulirajuća komponenta u ljudskoj plazmi; nijedan detektibilni metabolit u ljudskoj plazmi nije sačinjavao više od 10 % ukupne izloženosti materijalu povezanom s lijekom i nisu zabilježeni metaboliti specifični za ljude.

Eliminacija

Srednja vrijednost efektivnog poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) roksadustata iznosi približno 15 sati u bolesnika s KBB-om.

Prividni ukupni tjelesni klirens (CL/F) roksadustata je 1,1 l/h u bolesnika s KBB-om koji nisu na dijalizi, a 1,4 l/h u bolesnika s KBB-om koji su na dijalizi. Roksadustat i njegovi metaboliti ne uklanjaju se značajno hemodijalizom.

Kada se radioaktivno obilježeni roksadustat primijenio peroralno zdravim ispitanicima, srednja vrijednost izlučene radioaktivnosti bila je 96 % (50 % u stolici, 46 % u urinu). U stolici, 28 % doze izlučeno je kao nepromijenjeni roksadustat. Manje od 2 % doze izlučeno je u urinu kao nepromijenjeni roksadustat.

Posebne populacije

Učinci na dob, spol, tjelesnu težinu i rasu

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici roksadustata na temelju dobi (≥ 18), spola, rase, tjelesne težine, bubrežne funkcije (eGFR) ili statusa dijalize u odraslih bolesnika s anemijom zbog KBB-a.

Hemodijaliza

U KBB bolesnika ovisnih o dijalizi, nisu primijećene značajne razlike u vrijednostima farmakokinetičkih parametara kada je roksadustat primijenjen 2 sata prije ili 1 sat nakon hemodijalize. Dijaliza je zanemariv put ukupnog klirensa roksadustata.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne doze od 100 mg roksadustata, srednja vrijednost AUC-a roksadustata bila je 23 % viša, a srednja vrijednost $C_{\max}$ bila je 16 % niža u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) i normalnom funkcijom bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega i jetre. Ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) i

normalnom funkcijom bubrega pokazali su porast AUC_{inf} (+70 %) nevezane frakcije roksadustata u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Farmakokinetika roksadustata nije ispitivana u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Interakcije među lijekovima

Na temelju *in vitro* podataka, roksadustat je inhibitor CYP2C8, BCRP, OATP1B1 i OAT3 (vidjeti dio 4.5). Na farmakokinetiku rosiglitazona (umjereno osjetljivi supstrat CYP2C8) nije utjecala istodobna primjena roksadustata. Roksadustat može biti inhibitor intestinalnog, ali ne i jetrenog UGT1A1 i nije pokazao inhibiciju drugih CYP enzima ili transportera, niti indukciju CYP enzima u klinički relevantnim koncentracijama. Nema klinički značajnog učinka oralnog adsorptivnog ugljena ili omeprazola na farmakokinetiku roksadustata. Klopidoogrel nema učinka na izloženost roksadustatu u bolesnika s KBB-om.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze

U 26-tjednom ispitivanju intermitentnih ponovljenih doza na Sprague-Dawley ili Fisher štakorima, roksadustat je pri približno 4 do 6 puta ukupnog AUC-a pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) rezultirao histopatološkim nalazima uključujući valvulopatije aortnih i atrioventrikularnih zalistaka (A-V). Ovi su nalazi bili prisutni u životinja koje su preživjele u vrijeme prekida kao i u životinja koje su eutanazirane rano jer su bile na umoru. Nadalje, nalazi nisu bili u potpunosti reverzibilni jer su također bili prisutni u životinja na kraju 30-dnevnog razdoblja oporavka.

Pretjerani farmakološki učinak koja je rezultirala prekomjernom eritropoezom zabilježen je u studijama toksičnosti pri ponovljenim dozama na zdravim životinjama.

Kod štakora su zabilježene hematološke promjene poput smanjenja trombocita u cirkulaciji, kao i povećanja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i protrombinskog vremena od približno 2 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u. Trombi su opaženi u koštanoj srži (sistemska izloženost od približno 7 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u u štakora), bubrezima (sistemska izloženost od približno 5 do 6 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u u štakora), plućima (sistemska izloženost od približno 8 odnosno 2 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u u štakora odnosno *cynomolgus* majmuna) i srcu (sistemska izloženost od približno 4 do 6 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u u štakora).

Sigurnost za mozak

U 26-tjednom ispitivanju intermitentne ponovljene doze kod Sprague-Dawley štakora, jedna životinja, pri približno 6 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u, imala je histološki nalaz nekroze i glioze mozga. Kod Fisher štakora, liječenih u istom trajanju, moždana/hipokampalna nekroza zabilježena je kod ukupno četiri životinje pri približno 3 do 5 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u.

Cynomolgus majmuni kojima je intermitentno primjenjivan roksadustat tijekom 22 ili 52 tjedna nisu pokazali slične nalaze pri sistemskim izloženostima do približno 2 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u.

Karcinogenost i mutagenost

Roksadustat je bio negativan u *in vitro* Amesovom testu mutagenosti, *in vitro* testu aberacije kromosoma u limfocitima ljudske periferne krvi i *in vivo* testu mikronukleusa kod miševa pri 40 puta većoj izloženosti od MRHD-a na temelju ekvivalentne doze za ljude.

U ispitivanjima karcinogenosti na miševima i štakorima, životinjama je primjenjivan roksadustat u režimu kliničkog doziranja od tri puta tjedno. Uslijed brzog klirensa roksadustata u glodavaca, sistemske izloženosti nisu bile kontinuirane tijekom cijelog razdoblja doziranja. Stoga, mogući kancerogeni učinci mimo mjesta djelovanja (engl. *off-target*) mogu biti podcijenjeni.

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti na miševima, zabilježen je značajan porast incidencije bronhoalveolarnog karcinoma pluća u skupinama s niskim i visokim dozama (sistemske izloženosti približno 1 puta i približno 3 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u). Značajan porast potkožnog fibrosarkoma zabilježen je kod ženki u skupini visokih doza (sistemske izloženosti približno 3 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u).

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti na štakorima, zabilježen je značajan porast incidencije adenoma mliječnih žlijezda u razinama srednjih doza (sistemske izloženosti manje od 1 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u). Međutim, nalaz nije bio povezan s dozom, a incidencija ove vrste tumora bila je niža pri razinama najvećih ispitivanih doza (sistemska izloženost približno 2 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u) i stoga se nije smatralo povezano s ispitivanim lijekom.

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećeni slični nalazi iz ispitivanja karcinogenosti na miševima i štakorima.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Roksadustat nije imao učinka na parenje ili plodnost u liječenih mužjaka ili ženki štakora pri izloženosti približno 4 puta većoj od ljudske izloženosti pri MRHD-u. Međutim, pri NOAEL-u u mužjaka štakora zabilježena su smanjenja težine epididimisa i sjemenih vezikula (s tekućinom) bez utjecaja na plodnost muškaraca. NOEL za nalaze koji se odnose na reproduktivni organ mužjaka je bio 1,6 puta MRHD-a. U ženki štakora zabilježen je porast broja neživih embrija i gubitaka nakon implantacije na ovoj razini doze u usporedbi s kontrolnim životinjama.

Rezultati ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima pokazali su smanjenje prosječne tjelesne težine fetusa ili mladunaca, prosječno povećanje težine posteljice, pobačaja i smrtnosti mladunaca.

Skotne ženke Sprague-Dawley štakora kojima je primjenjivan roksadustat svakodnevno od implantacije do zatvaranja tvrdog nepca (gestacijski dani 7. - 17.) imale su smanjenu tjelesnu težinu fetusa i povećane koštane promjene kod fetusa pri približno 6 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u. Roksadustat nije imao učinka na preživljenje fetusa nakon implantacije.

Skotnim ženkama novozelandskih kunića svakodnevno je primjenjivan roksadustat od 7. do 19. gestacijskog dana, a carski rez je obavljen 29. gestacijskog dana. Primjena roksadustata u sistemskim izloženostima do otprilike 3 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u nije pokazala embrio-fetalne nalaze. Međutim, jedna je ženka pobacila pri približno 1 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u, a 2 ženke su abortirale pri približno 3 puta ukupnog AUC-a pri MRHD-u; ženke koje su abortirale imale su nisku tjelesnu težinu.

U ispitivanju perinatalnog/postnatalnog razvoja na Sprague-Dawley štakorima, skotnim ženkama svakodnevno je primjenjivan roksadustat od 7. gestacijskog dana do 20. dana laktacije. Tijekom razdoblja laktacije, mladunčad tih ženki kojima je primjenjivan roksadustat pri približno 2 puta ukupnog C_{max} pri MRHD-u imala je visok mortalitet tijekom razdoblja prije odvikavanja od mlijeka i bila su usmrćena nakon odvikavanja. Mladunčad majki kojima je primjenjivan roksadustat pri dozama koje su rezultirale sistemskim izloženostima približno 3 puta ljudske izloženosti pri MRHD-u imala su značajno smanjenje u 21-dnevnom preživljenju nakon okota (indeks laktacije) u usporedbi s mladunčadi iz kontrolnih legla.

U „cross-fostering” ispitivanju, gdje se mladunčad prebacuje na dojenje drugoj ženki, najizraženiji učinci na sposobnost mladunaca za život zabilježeni su kod mladunaca izloženih roksadustatu samo postnatalno, a sposobnost mladunaca za život izloženih roksadustatu do okota bila je niža od one kod neizloženih mladunaca.

„Cross-fostering” ispitivanje u kojem je mladunčad neizloženih štakora prebačena na dojenje ženkama tretiranim roksadustatom (ekvivalent doze za ljude otprilike 2 puta MRHD-a), pokazalo je roksadustat u plazmi mladunčadi ukazujući na prijenos lijeka putem mlijeka. Roksadustat je bio prisutan u mlijeku tih ženki. Mladunčad koja je bila izložena mlijeku koje je sadržavalo roksadustat pokazala su nižu

stopu preživljenja (85,1 %) naspram mladunčadi netretiranih ženki koje su križno dojile netretirane ženke (98,5 % stopa preživljenja). Srednja vrijednost tjelesne težine preživjele mladunčadi koja su izložena roksadustatu tijekom razdoblja laktacije bila je također manja nego kod kontrolne mladunčadi (bez *in utero* izloženosti – bez izloženosti putem mlijeka).

Kardiovaskularna sigurnost

Farmakološko ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti pokazalo je povećanje brzine otkucaja srca nakon jednokratne primjene 100 mg/kg roksadustata majmunima. Nije bilo učinaka na hERG ili EKG. Dodatna ispitivanja sigurnosne farmakologije na štakorima pokazala su da je roksadustat smanjio ukupni periferni otpor praćeno refleksnim povećanjem brzine otkucaja srca od približno šest puta izloženosti pri MRHD-u.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Laktoza hidrat

Celuloza, mikrokristalična (E460 (i))

Karmelozanatrij, umrežena (E468)

Povidon (E1201)

Magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

Poli(vinilni alkohol) (E1203)

Talk (E553b)

Makrogol (E1521)

Boja Allura Red AC aluminium lake (E129)

Titanijev dioksid (E171)

Lecitin (sojin) (E322)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminijski perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze u kutijama koje sadrže 12 x 1 filmom obloženih tableta ili 36 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12 x 1 filmom obložene tablete
EU/1/21/1574/001 – 005

36 x 1 filmom obložene tablete
EU/1/21/1574/006 – 010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. kolovoza 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Evrenzo 20 mg filmom obložene tablete
roksadustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 20 mg roksadustata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, sojin lecitin u tragovima i boju Allura Red AC aluminium lake (E129).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

12x1 filmom obložena tableta
36x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte žvakati, lomiti ili drobiti tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1574/001 12 filmom obložene tablete
EU/1/21/1574/006 36 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

evrenzo 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Evrenzo 20 mg tablete
roksadustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Evrenzo 50 mg filmom obložene tablete
roksadustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg roksadustata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, sojin lecitin u tragovima i boju Allura Red AC aluminium lake (E129).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

12x1 filmom obložena tableta
36x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte žvakati, lomiti ili drobiti tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1574/002 12 filmom obložene tablete
EU/1/21/1574/007 36 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

evrenzo 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Evrenzo 50 mg tablete
roksadustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Evrenzo 70 mg filmom obložene tablete
roksadustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 70 mg roksadustata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, sojin lecitin u tragovima i boju Allura Red AC aluminium lake (E129).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

12x1 filmom obložena tableta
36x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte žvakati, lomiti ili drobiti tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1574/003 12 filmom obložene tablete
EU/1/21/1574/008 36 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

evrenzo 70 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Evrenzo 70 mg tablete
roksadustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Evrenzo 100 mg filmom obložene tablete
roksadustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg roksadustata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, sojin lecitin u tragovima i boju Allura Red AC aluminium lake (E129).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

12x1 filmom obložena tableta
36x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte žvakati, lomiti ili drobiti tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1574/004 12 filmom obložene tablete
EU/1/21/1574/009 36 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

evrenzo 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Evrenzo 100 mg tablete
roksadustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Evrenzo 150 mg filmom obložene tablete
roksadustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg roksadustata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, sojin lecitin u tragovima i boju Allura Red AC aluminium lake (E129).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

12x1 filmom obložena tableta
36x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte žvakati, lomiti ili drobiti tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1574/005 12 filmom obložene tablete
EU/1/21/1574/010 36 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

evrenzo 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Evrenzo 150 mg tablete
roksadustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Evrenzo 20 mg filmom obložene tablete
Evrenzo 50 mg filmom obložene tablete
Evrenzo 70 mg filmom obložene tablete
Evrenzo 100 mg filmom obložene tablete
Evrenzo 150 mg filmom obložene tablete
roksadustat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Evrenzo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Evrenzo
3. Kako uzimati Evrenzo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Evrenzo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Evrenzo i za što se koristi

Što je Evrenzo

Evrenzo je lijek koji povećava broj crvenih krvnih stanica i razinu hemoglobina u Vašoj krvi. Sadrži djelatnu tvar roksadustat.

Za što se koristi Evrenzo

Evrenzo se koristi za liječenje odraslih sa simptomatskom anemijom koja se pojavljuje u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega. Anemija je stanje kada imate premalo crvenih krvnih stanica, a razina hemoglobina je preniska. Kao rezultat, Vaše tijelo možda neće primiti dovoljno kisika. Anemija može uzrokovati simptome kao što su umor, slabost ili nedostatak zraka.

Kako djeluje Evrenzo

Roksadustat, djelatna tvar u lijeku Evrenzo, djeluje povećanjem razine HIF-a, tvari koja povećava proizvodnju crvenih krvnih stanica kada su razine kisika niske. Povećanjem razine HIF-a, lijek povećava proizvodnju crvenih krvnih stanica i podiže razine hemoglobina (proteina u crvenim krvnim stanicama koji prenosi kisik). Ovo poboljšava opskrbu Vašeg tijela kisikom i može smanjiti simptome anemije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Evrenzo

Nemojte uzimati Evrenzo

- ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte koristiti ovaj lijek. Evrenzo sadrži sojin lecitin.
- ako ste alergični na roksadustat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni više od 6 mjeseci (također je bolje izbjegavati ovaj lijek u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći).
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Evrenzo:

- ako imate epilepsiju ili ste ikada imali konvulzije ili napadaje.
- ako imate znakove i simptome infekcije, koji mogu uključivati vrućicu, znojenje ili zimicu, grlobolju, curenje nosa, nedostatak zraka, osjećaj slabosti, smetenost, kašalj, povraćanje, proljev ili bolove u trbuhu, osjećaj peckanja kad mokrite, crvenu ili bolnu kožu ili rane na tijelu.
- ako imate poremećaj funkcije jetre.

Kronična bolest bubrega i anemija mogu povećati rizik od kardiovaskularnih štetnih događaja i smrti. Važno je liječiti anemiju. Liječnik će pratiti razine Vašeg hemoglobina i također razmotriti Vaš režim liječenja jer liječenje anemije i prelazak na drukčije liječenje anemije mogu također imati negativan utjecaj na Vaše kardiovaskularno zdravlje.

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku:

- ako dobijete krvne ugruške:
 1. u venama nogu (duboka venska tromboza), čiji znakovi mogu uključivati bol i/ili oticanje nogu, grčeve ili osjećaj topline u zahvaćenoj nozi;
 2. u plućima (plućna embolija), čiji znakovi mogu uključivati iznenadni nedostatak zraka, bol u prsnoj koži (obično se pogoršava s disanjem), osjećaj tjeskobe, omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu; ubrzan rad srca, kašalj (ponekad s krvlju);
 3. u Vašem pristupu za hemodijalizu (tromboza vaskularnog pristupa) što zaustavlja rad vaskularnog pristupa; znakovi toga mogu uključivati oticanje, crvenilo, otvrdnjavanje ili zadebljanje kože oko Vašeg pristupa, curenje na mjestu pristupa, nemogućnost osjećanja vibracija („podrhtavanja“) na području pristupa;
- ako imate napadaj (konvulziju ili napad) ili moguće znakove upozorenja da se napadaj može dogoditi, poput glavobolje, razdražljivosti, straha, smetenosti ili neobičnih osjećaja;
- ako imate znakove i simptome infekcije, koji mogu uključivati vrućicu, znojenje ili zimicu, grlobolju, curenje nosa, nedostatak zraka, osjećaj slabosti ili nesvjestice, smetenost, kašalj, povraćanje, proljev ili bolove u trbuhu, osjećaj peckanja kad mokrite, crvenu ili bolnu kožu ili rane na tijelu;
- ako imate znakove i simptome moždanog udara (cerebrovaskularni inzult) koji uključuju iznenadnu slabost ili utrnulost lica, ruke ili noge, posebno na jednoj strani tijela, iznenadnu smetenost, problem s pričanjem ili razumijevanjem, iznenadni problem s vidom u jednom ili oba oka, tešku glavobolju, gubitak svijesti ili nesvjesticu, napadaje, gubitak koordinacije, gubitak ravnoteže.

Pogrešna primjena može dovesti do povećanja broja krvnih stanica i zbog toga zgusnuti krv. To može uzrokovati životno opasne probleme sa srcem ili krvnim žilama.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati Evrenzo djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Evrenzo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Evrenzo može utjecati na način djelovanja tih lijekova ili ti lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Evrenzo.

Posebice obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli neke od sljedećih lijekova.

- lijekove za smanjenje razina fosfata u krvi (nazivaju se vezači fosfata) ili druge lijekove ili dodatke prehrani koji sadrže kalcij, željezo, magnezij ili aluminij (nazivaju se multivalentni kationi), kao što je sevelamerkarbonat ili kalcijev acetat. Morate uzeti Evrenzo najmanje 1 sat nakon tih lijekova ili dodataka prehrani. U suprotnom, Vaše tijelo neće pravilno apsorbirati roksadustat.
- lijek za liječenje gihta pod nazivom probenecid.
- lijekove koji se koriste za snižavanje kolesterola, kao što je simvastatin, atorvastatin, ili rosuvastatin (također se nazivaju „statini”) ili gemfibrozil.
- druge lijekove za liječenje anemije kao što su lijekovi za stimulaciju eritropoeze (LSE).

Ako inače uzimate neki od ovih lijekova, Vaš ga liječnik može promijeniti i propisati Vam drugi lijek tijekom liječenja lijekom Evrenzo.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Evrenzo može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Evrenzo se ne preporučuje u prvih 6 mjeseci trudnoće i ne smije se uzimati u posljednja 3 mjeseca trudnoće. Žene u reproduktivnoj dobi koje uzimaju Evrenzo moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Evrenzo i najmanje jedan tjedan nakon posljednje doze lijeka Evrenzo. Ako upotrebljavate hormonsku kontracepciju, morate koristiti i metodu barijere, poput kondoma ili dijafragme.

Nemojte dojit ako se liječite lijekom Evrenzo. Nije poznato izlučuje li se Evrenzo u Vaše mlijeko i može li naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Kao nuspojava, mogu se pojaviti napadaji (pogledajte dio 4).

Evrenzo sadrži laktozu, sojin lecitin i boju Allura Red AC aluminium lake

Evrenzo sadrži šećer (laktozu), soju (sojin lecitin) i kikiriki u tragovima i azo bojilo (Allura Red AC aluminium lake). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere ili ste alergični na kikiriki, soju ili azo bojila, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Evrenzo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam reći koju ćete dozu lijeka Evrenzo uzimati.

Liječnik će redovito provjeravati razine hemoglobina i povećavati ili smanjivati dozu na temelju razine hemoglobina.

Evrenzo se uzima kroz usta kao tablete.

Uzimanje lijeka Evrenzo

- Uzmite svoju dozu lijeka Evrenzo tri puta tjedno ako Vam liječnik nije rekao drugačije
- Nikada nemojte uzimati Evrenzo uzastopnim danima
- Uzimajte Evrenzo u ista tri dana svakog tjedna
- Evrenzo se može uzeti s hranom ili između obroka
- Tablete progutajte cijele
- Nemojte žvakati, lomiti ili drobiti tablete

Uzmite Evrenzo najmanje 1 sat nakon što ste uzeli lijekove koji smanjuju razine fosfata u krvi (nazivaju se vezači fosfata) ili druge lijekove ili dodatke prehrani koji sadrže kalcij, željezo, magnezij ili aluminij (nazivaju se multivalentni kationi).

Raspored doziranja

Raspored doziranja 3 puta tjedno

Evrenzo dolazi u blister pakiranju koje sadrži lijek za 4 tjedna (12 tableta), podijeljenom u 4 reda. Svaki red sadrži lijek za 1 tjedan (3 tablete). Pazite da uzmete tablete iz istog reda u svakom tjednu.

Vaša doza kreće se u rasponu od 20 mg tri puta tjedno do najviše 400 mg tri puta tjedno.

Druge učestalosti doziranja

U izuzetnim slučajevima (temeljeno na razini Vašeg hemoglobina), liječnik može odlučiti smanjiti dozu lijeka Evrenzo na 20 mg dvaput ili jedanput tjedno. U tom će slučaju liječnik objasniti kojim danima u tjednu trebate uzeti dozu.

Ako je za vašu dozu potrebno više od 1 tablete

U većini slučajeva imat ćete 1 blister pakiranje mjesečno. Ako Vaša doza zahtijeva više od 1 blister pakiranja, morat ćete uzimati tabletu iz svakog blistera po danu doziranja. Liječnik će Vam objasniti kada i koliko tableta trebate uzeti.

Liječnik će pratiti razine Vašeg hemoglobina i može privremeno prekinuti Vaše liječenje ako razina hemoglobina postane previsoka. Nemojte ponovno započinjati liječenje sve dok Vam liječnik to ne kaže. Liječnik će Vam reći koju dozu lijeka Evrenzo trebate uzimati i kada da je počnete ponovno uzimati.

Ako uzmete više lijeka Evrenzo nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta ili veću dozu od one koju ste trebali, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Evrenzo

- Nikada nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako do Vaše sljedeće predviđene doze preostaje više od 24 sata (1 dan), što je prije moguće uzmite propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite sljedećeg predviđenog dana.
- Ako do Vaše sljedeće predviđene doze preostaje manje od 24 sata (1 dan): preskočite propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite sljedećeg predviđenog dana.

Ako prestanete uzimati Evrenzo

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam liječnik kaže da to učinite.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke moguće nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah se obratite svom liječniku ako dobijete nešto od sljedećeg:

- krvni ugrušak u venama nogu (duboka venska tromboza) (može se javiti u do 1 na 10 osoba).
- krvni ugrušak u plućima (plućna embolija) (može se javiti u do 1 na 100 osoba).
- krvni ugrušak u pristupu za hemodijalizu (tromboza vaskularnog pristupa) što dovodi do zatvaranja ili prestanka rada vaskularnog pristupa ako koristite fistulu ili graft za pristup za dijalizu (može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
- moždani udar (cerebrovaskularni inzult) (može se javiti u do 1 od 100 osoba).
- niska razina krvnih pločica (trombocitopenija) (može se javiti u do 1 na 10 osoba) što može izazvati neobjašnjive modrice ili osip od malih crvenih mrlja koje se pojavljuju na koži (zvane petehije), produljeno krvarenje iz posjekotina na koži, krvarenje iz desni ili nosa, krv u urinu ili stolici, krvarenje u bjeloočnicama.
- napadaji i znakovi upozorenja na napadaje (konvulzije ili napadi) (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).
- sepsa, ozbiljna ili u rijetkim slučajevima, po život opasna infekcija (može se javiti u do 1 na 10 osoba).
- crvenilo i perutanje kože na velikoj površini tijela koje može svrbjeti ili boljeti (eksfolijativni dermatitis) (iz dostupnih podataka nije moguće procijeniti učestalost).

Druge moguće nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- povećana količina kalija
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- mučnina
- proljev
- oticanje zbog zadržavanja tekućine u ekstremitetima (periferni edem)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- glavobolja
- povraćanje
- zatvor
- niske razine krvnih pločica (trombocitopenija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- porast količine bilirubina u krvi

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- smanjena funkcija štitnjače
- povišena razina bakra u krvi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Evrenzo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Evrenzo sadrži

Evrenzo 20 mg:

- Djelatna tvar je roksadustat. Jedna tableta sadrži 20 mg roksadustata.

Evrenzo 50 mg:

- Djelatna tvar je roksadustat. Jedna tableta sadrži 50 mg roksadustata.

Evrenzo 70 mg:

- Djelatna tvar je roksadustat. Jedna tableta sadrži 70 mg roksadustata.

Evrenzo 100 mg:

- Djelatna tvar je roksadustat. Jedna tableta sadrži 100 mg roksadustata.

Evrenzo 150 mg:

- Djelatna tvar je roksadustat. Jedna tableta sadrži 150 mg roksadustata.

Drugi sastojci su:

- jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), povidon (E1201), magnezijev stearat (E470b).
- film ovojnica: poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), makrogol (E1521), boja Allura Red Aluminium Lake AC (E129), titanijev dioksid (E171), lecitin (sojin) (E322).

Kako Evrenzo izgleda i sadržaj pakiranja

Evrenzo 20 mg su crvene, ovalne, filmom obložene tablete, s utisnutim „20” na jednoj strani.

Evrenzo 50 mg su crvene, ovalne, filmom obložene tablete, s utisnutim „50” na jednoj strani.

Evrenzo 70 mg su crvene, okrugle, filmom obložene tablete, s utisnutim „70” na jednoj strani.

Evrenzo 100 mg su crvene, ovalne, filmom obložene tablete, s utisnutim „100” na jednoj strani.

Evrenzo 150 mg su crvene, bademastog oblika, filmom obložene tablete, s utisnutim „150” na jednoj strani.

Evrenzo je dostupan u PVC/aluminijskom perforiranom blisteru djeljivom na jedinične doze u pakiranju koje sadrži 12x1 filmom obloženu tabletu tabletu i 36x1 filmom obloženu tabletu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

Proizvođač

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za roksadustat, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o ishemijskim vaskularnim stanjima središnjeg živčanog sustava iz kliničkog(ih) ispitivanja, literature, spontanijih prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *de-challenge* i *re-challenge*, te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra uzročnu povezanost između roksadustata i cerebralnog infarkta barem razumno mogućom. Izvjestitelj PRAC-a je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže roksadustat trebaju biti izmijenjene u skladu s tim. Nadalje, na temelju izraženih zabrinutosti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da postojeće informacije o trombocitopeniji iznesene u uputi o lijeku mogu ukazivati na to da se simptomi navedeni u dijelu 4 mogu javiti u do 1 na 10 osoba, izvjestitelj PRAC-a zaključio je da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže roksadustat trebaju biti izmijenjene kako bi se izbjeglo to pogrešno tumačenje.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za roksadustat, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) roksadustat nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.