

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 20 mg filmdoboz
Evrenzo 50 mg filmdoboz
Evrenzo 70 mg filmdoboz
Evrenzo 100 mg filmdoboz
Evrenzo 150 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Evrenzo 20 mg filmdoboz
20 mg roxadusztátot tartalmaz filmdobozként.

Evrenzo 50 mg filmdoboz
50 mg roxadusztátot tartalmaz filmdobozként.

Evrenzo 70 mg filmdoboz
70 mg roxadusztátot tartalmaz filmdobozként.

Evrenzo 100 mg filmdoboz
100 mg roxadusztátot tartalmaz filmdobozként.

Evrenzo 150 mg filmdoboz
150 mg roxadusztátot tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag(ok)
20 mg-os filmdobozként 40,5 mg laktózt, 0,9 mg alluravörös AC-t és 0,21 mg szójaecitint tartalmaz.
50 mg-os filmdobozként 101,2 mg laktózt, 1,7 mg alluravörös AC-t és 0,39 mg szójaecitint tartalmaz.
70 mg-os filmdobozként 141,6 mg laktózt, 2,1 mg alluravörös AC-t és 0,47 mg szójaecitint tartalmaz.
100 mg-os filmdobozként 202,4 mg laktózt, 2,8 mg alluravörös AC-t és 0,63 mg szójaecitint tartalmaz.
150 mg-os filmdobozként 303,5 mg laktózt, 3,7 mg alluravörös AC-t és 0,84 mg szójaecitint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták).

Evrenzo 20 mg tabletták
Vörös színű, ovális tabletták (körülbelül 8 mm × 4 mm), egyik oldalán „20” alakú bemélyedéssel.

Evrenzo 50 mg tabletták
Vörös színű, ovális tabletták (körülbelül 11 mm × 6 mm), egyik oldalán „50” alakú bemélyedéssel.

Evrenzo 70 mg tabletta

Vörös színű, kerek tabletta (körülbelül 9 mm), egyik oldalán „70” alakú bemélyedéssel.

Evrenzo 100 mg tabletta

Vörös színű, ovális tabletta (körülbelül 14 mm × 7 mm), egyik oldalán „100” alakú bemélyedéssel.

Evrenzo 150 mg tabletta

Vörös színű, mandula alakú tabletta (körülbelül 14 mm × 9 mm), egyik oldalán „150” alakú bemélyedéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Evrenzo krónikus vesebetegséggel (*Chronic Kidney Disease* - CKD) összefüggő, tünetekkel együttjáró anémiában szenvedő felnőtt betegek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A roxadusztáttal való kezelést az anémia kezelésében jártas szakorvos rendelheti el. Minden egyéb anaemiás esetet ki kell értékelni, mielőtt az Evrenzo-terápia alkalmazására vagy dózisznövelésre kerülne sor.

Az anémia tünetei és következményei kortól, nemtől és a betegség jelentette általános tehertől függően változhatnak; az egyes betegek esetében szükség van a klinikai lefolyás és az állapot orvos általi értékelésére. Az anémia tüneteinek meglétén túl a klinikai lefolyás és az állapot értékelésekor jelentős szempont lehet a hemoglobinszint- (Hb-) koncentráció csökkenésének mértéke, a vaspótlásra adott korábbi válaszreakció, valamint a vörösvértest- (RBC-) transzfúzió szükségességének a kockázata.

Adagolás

A roxadusztát megfelelő dózisa szájon át alkalmazandó hetente három alkalommal, nem egymást követő napokon.

A dózist személyre kell szabni a 10–12 g/dl-es cél-Hb-szint elérése és fenntartása érdekében, az alábbiakban leírtak szerint.

A roxadusztát-kezelés nem folytatható 24 héten túl, ha nem észlelhető a Hb-szint klinikailag jelentős emelkedése. Az Evrenzo alkalmazásának újakezdése előtt ki kell vizsgálni és kezelni kell a nem megfelelő válaszreakció esetleges alternatív okait.

Kezdő dózis a kezelés elindításakor

A kezelés elindítását megelőzően biztosítani kell a megfelelő vasraktárak meglétét

Jelenleg eritropoézist serkentő gyógyszerrel (Erythropoiesis Stimulating Agent – ESA) nem kezelt betegek

Korábban ESA-kezelésben nem részesült betegek esetén az anémia kezelésének elindításakor a roxadusztát javasolt kezdő dózisa 70 mg hetente három alkalommal a 100 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél, és 100 mg hetente három alkalommal a 100 kg-ot elérő vagy azt meghaladó testtömegű betegeknél.

ESA-kezelésről áttérő betegek

A jelenleg ESA-kezelésben részesülő betegek átállíthatók roxadusztát kezelésre. Az átállítás azonban kizárólag klinikailag indokolt esetben fontolandó meg, olyan dializált betegek esetében, akik állapota ESA-kezelés mellett egyébként stabil. (lásd a 4.4 és 5.1 pontban)

A nem dializált, az ESA szempontjából egyébként stabil betegeket nem vizsgálták. Ezeknél a pácienseknél a roxadusztáttal végzett kezelésről minden esetben az adott beteg számára nyújtott előnyök, illetve a kockázatok mérlegelése alapján kell dönten.

A roxadusztát javasolt kezdő dózisa az átállítás előtti 4 hétben előírt átlagos ESA-dózis függvénye (lásd 1. táblázat).

Az első roxadusztát dózis a jelenleg alkalmazott ESA soron következő dózisát kell, hogy helyettesítse.

1. táblázat – A roxadusztát kezdő dózisa hetente háromszor alkalmazva ESA-kezelésről átállított betegek esetén

Darbepoetin alfa intravénásan vagy szubkután alkalmazott dózisa (mikrogramm/hét)	Epoetin intravénásan vagy szubkután alkalmazott dózisa (NE/hét)	Béta-epoetin metoxi polietilénlikol intravénásan vagy szubkután alkalmazott dózisa (mikrogramm/hónap)	Roxadusztát dózisa (milligramm hetente három alkalommal)
< 25	< 5 000	< 80	70
25 – < 40	5 000–8 000	80–120	100
40–80	> 8 000–16 000	> 120–200	150
> 80	> 16 000	> 200	200

ESA: eritropoézist serkentő gyógyszer

Dózismódosítás és Hb-szint monitorozása

A személyre szabott fenntartó dózis 20-400 mg között változik, heti háromszor alkalmazva (lásd „*Javasolt maximális dózis*” című szakasz). A Hb-szintet 2 hetente szükséges ellenőrizni mindaddig, amíg el nem érik és nem stabilizálják a 10–12 g/dl-es céltartományt, ezt követően pedig 4 hetente vagy a klinikai javallat szerinti gyakorisággal.

A roxadusztát dózisa a kezdő dózistól indulva lépésenként emelhető vagy csökkenthető a kezelés megkezdése után 4 héttel, majd azután 4 hetente, kivéve, ha a Hb szintje több mint 2 g/dl-es emelkedést mutat, mely esetben a dózist azonnal csökkenteni kell egy lépéssel. A roxadusztát dózisának módosításakor figyelembe kell venni az aktuális Hb-szintet és a Hb-szint legutóbb mért, elmúlt 4 hétben legutóbb mért változásának mértékét, és követni kell a 2. táblázatban megadott dózismódosítási algoritmus szerinti lépéseket.

A lépésenkénti dózisznövelés vagy -csökkentés az elérhető hatáserősségeket figyelembe véve alkalmazandó:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (kizárólag dialízis alatt álló CKD-s betegek esetén).

2. táblázat – Dózismódosítási szabályok

Hb-szint változása az elmúlt 4 hétben¹	Aktuális Hb-szint (g/dl):			
	Alacsonyabb, mint 10,5	10,5–11,9	12,0–12,9	13,0 vagy magasabb
A változás értéke több, mint +1,0 g/dl	Nincs módosítás	Dóziscsökkentés egy lépéssel	Dóziscsökkentés egy lépéssel	Az alkalmazás felfüggesztése, Hb-szint monitorozása; ezt követően a kezelés 12,0 g/dl alatti Hb-szint elérése esetén folytatható, két
A változás értéke -1,0 és +1,0 g/dl közötti	Dózisznövelés egy lépéssel	Nincs módosítás	Dóziscsökkentés egy lépéssel	
A változás értéke kevesebb, mint -1,0 g/dl	Dózisznövelés egy lépéssel	Dózisznövelés egy lépéssel	Nincs módosítás	

				lépéssel csökkentett dózis mellett
--	--	--	--	------------------------------------

A roxadusztát dózisa nem módosítható gyakrabban, mint 4 hetente egyszer, kivéve, ha a Hb szintje a négyhetes időszakban bármikor több mint 2 g/dl-es emelkedést mutat, mely esetben a dózis egy lépéssel azonnal csökkentendő.

¹Hemoglobin (Hb) szintjének változása az elmúlt 4 hétben = (aktuális Hb-szint) – (Hb-szint a 4 héttel korábbi ellenőrzéskor).

Ha további dóziscsökkentésre van szükség egy már legalacsonyabb dózist kapó betegnél (20 mg hetente három alkalommal), ne a 20 mg-os adagot csökkentse a tableta eltörésével, hanem a gyakoriságot csökkentse heti két alkalomra. További dóziscsökkentés szükségessége esetén a dózis alkalmazásának gyakorisága heti egyre csökkenthető.

Fenntartó dózis

A 10–12 g/dl-es cél-Hb-szint stabilizálódását követően a Hb-szintet továbbra is rendszeresen ellenőrizni kell, és követni kell a dózismódosítási szabályokat (lásd 2. táblázat).

Roxadusztát-kezelés mellett dialízist kezdő betegek

Nincs szükség speciális dózismódosításra azon CKD-s betegeknél, akik roxadusztát-kezelés mellett kezdenek dialízist. A normál dózismódosítási szabályok (lásd 2. táblázat) követendők.

Induktorokkal vagy inhibitorokkal együttesen alkalmazott roxadusztát

Erős CYP2C8-inhibitorok (pl. gemfibrozil) vagy -induktorok (pl. rifampicin), vagy UGT1A9-inhibitorok (pl. probenecid) együttes alkalmazásának megkezdésekor vagy leállításakor rendszeresen ellenőrizni kell a Hb-szintet, és követni kell a dózismódosítási szabályokat (lásd 2. táblázat, illetőleg 4.5 és 5.2 pont).

Javasolt maximális dózis

Nem dializált betegek a roxadusztát dózisa nem haladhatja meg a heti háromszori 3 mg/testtömegkilogramm vagy 300 mg (amelyik alacsonyabb) dózist.

Dializált betegek a roxadusztát adagja nem haladhatja meg a heti háromszori 3 mg/testtömegkilogramm vagy 400 mg (amelyik alacsonyabb) dózist.

Kimaradt dózis

Ha egy dózis kimarad, és több, mint egy nap van a következő tervezett dóziséig, a kimaradt adagot a lehető leghamarabb be kell venni. Ha a következő tervezett dóziséig egy nap vagy annál kevesebb idő van hátra, a kimaradt dózist ki kell hagyni, és a következő napon esedékes következő dózist kell bevinni. Ezt követően mindkét esetben vissza kell térni a szokásos adagolási rendhez.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség az idős betegek kezdő dózisának módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Nincs szükség a kezdő dózis módosítására enyhe (Child-Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Elővigyázatosság javasolt a roxadusztát felírásakor olyan betegeknél, akik közepes fokú májkárosodásban szenvednek. A kezdő dózis a felére vagy a kezdő dózis feléhez legközelebb álló dózisszintre csökkentendő azon betegek kezelésének megkezdésekor, akiknél közepes fokú (Child-Pugh B stádium) májkárosodás van jelen. Az Evrenzo alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknél súlyos fokú (Child-Pugh C stádium) májkárosodás van jelen, mivel a biztonságosságot és a hatásosságot nem értékelték ebben a populációban (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A roxadusztát biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Evrenzo filmtabletta szájon át alkalmazandó, és bevehető étkezéssel vagy attól függetlenül. A tablettát egészben kell lenyelni, és nem szabad megrágni, eltörni vagy összezúzni az ezen körülményekre vonatkozó klinikai adatok hiánya miatt, valamint a fényérzékeny tablettamag fény hatására történő bomlásával szembeni védelmének fenntartása érdekében.

A tablettát foszfátkötők (kivéve lantán) vagy több vegyértékű kationokat, úgymint kalciumot, vasat, magnéziumot vagy alumíniumot tartalmazó egyéb gyógyszerek alkalmazása után legkorábban 1 órával vehető be (lásd 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

Az Evrenzo ellenjavallt az alábbi esetekben:

- A készítmény hatóanyagával, földimogyoróval, szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A terhesség harmadik trimeszterében (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Szoptatáskor (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kardiovaszkuláris és mortalitási kockázatok

Összességében a roxadusztát kezeléssel összefüggő kardiovaszkuláris és mortalitási kockázatokat az ESA-kezelés esetében fennálló kardiovaszkuláris és mortalitási kockázatokkal összehasonlíthatónak becsülték a két terápia közvetlen összehasonlításából származó adatok alapján (lásd 5.1 pont). Mivel a CKD-vel összefüggő anémiában szenvedő, nem dializált betegeknél ezt a kockázatot a placebóval összehasonlítva nem tudták teljes bizonyossággal megbecsülni, ezen betegek roxadusztáttal történő kezeléséről ugyanazon megfontolások alapján kell döntenie, mint amelyeket az ESA-kezelés megkezdése előtt is figyelembe vennének. Ezenfelül számos olyan tényezőt azonosítottak, amelyek kockázatot jelenthetnek, ideértve a kezelésre adott válasz hiányát, valamint az ESA kezelés mellett stabil dializált betegek átállítását (lásd a 4.2 és 5.1 pontban). A kezelésre adott válasz hiányában a roxadusztáttal végzett kezelést a kezelés megkezdését követő 24. hét után nem szabad folytatni (lásd a 4.2 pontban). Az ESA-kezelés szempontjából egyébként stabil, dializált betegek átállítását csak abban az esetben kell megfontolni, ha azt megfelelő klinikai indok támasztja alá (lásd a 4.2 pontban). Az ESA kezelés mellett stabil CKD anémiás nem-dializált betegek esetén, ez a kockázat nem becsülhető meg, mivel ezeket a betegeket nem vizsgálták. Ezeknél a pácienseknél a roxadusztáttal végzett kezelésről minden esetben az adott beteg számára nyújtott előnyök, illetve a kockázatok mérlegelése alapján kell döntenie.

Trombotikus vaszkuláris események

A jelentett trombotikus vaszkuláris események (TVE-k) kockázatát gondosan mérlegelni kell a roxadusztáttal történő kezelésből származó előnyökkel szemben, különösen azon betegeknél, akiknél jelen vannak a TVE kockázati tényezői, úgymint elhízás vagy TVE-k a kórelőzményben (pl. mélyvénás trombózis [MVT] vagy pulmonális embólia [PE]). A klinikai vizsgálatokban részt vevő betegek körében a mélyvénás trombózist gyakori, és a pulmonális embóliát „nem gyakori” előfordulási gyakorisággal jelentették. Az MVT- és PE-események többsége súlyos volt.

A roxadusztáttal kezelt betegeknél cerebrovaszkuláris eseményekről, köztük halálos kimenetelű agyi infarktusról számoltak be.

Klinikai vizsgálatokban az AV összeköttetés helyén kialakuló trombózis (*Vascular Access Thrombosis* - VAT) gyakori előfordulását jelentették dializált CKD-s betegeknél (lásd 4.8 pont).

Dializált CKD-s betegeknel a VAT előfordulási aránya roxadusztáttal kezelt betegek körében a kezelés megkezdését követő első 12 hétben volt a legmagasabb, 12 g/dl-es értéket meghaladó Hb-szint, illetőleg 4 hét alatt a Hb-szint 2 g/dl-nél nagyobb emelkedése esetén. Javasolt a Hb-szintek monitorozása és az adagolás dózismódosítási szabályok szerinti beállítása (lásd 2. táblázat) a 12 g/dl-nél nagyobb Hb-szint és 4 hét alatt 2 g/dl-t meghaladó Hb-szint-emelkedés elkerülése érdekében.

A TVE-k jeleit vagy tüneteit mutató betegeket azonnal ki kell vizsgálni, és a standard ellátásnak megfelelően kezelni kell. A kezelés megszakítására vagy abbahagyására vonatkozó döntést a betegnél fennálló egyéni előny/kockázat felmérése alapján kell meghozni.

Görcsrohamok

A klinikai vizsgálatok keretében roxadusztátot kapó betegek körében a görcsrohamok gyakori előfordulását jelentették (lásd 4.8 pont). A roxadusztát körültekintéssel alkalmazandó olyan betegeknel, akik kórelőzményében görcsrohamok (convulsiók vagy rángógörcsök), epilepszia vagy görcstevékenységre hajlamosító betegségek, mint például központi idegrendszer (KIR) érintő fertőzések szerepelnek. A kezelés megszakítására vagy leállítására vonatkozó döntést a betegnél fennálló egyéni előny/kockázat felmérése alapján kell meghozni.

Súlyos fertőzések

A leggyakrabban jelentett fertőzések a pneumonia és a húgyúti fertőzések voltak. A fertőzés jeleit vagy tüneteit mutató betegeket azonnal ki kell vizsgálni, és a standard ellátásnak megfelelően kezelni kell.

Szeepszis

A szeepszis volt az egyik leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés, és halálos kimenetelű eseményeket is magában foglalt. A szeepszis (pl. az egész testre kiterjedő, alacsony vérnyomással és szervelégtelenség potenciális előfordulásával járó fertőzés) jeleit vagy tüneteit mutató betegeket azonnal ki kell vizsgálni, és a standard ellátásnak megfelelően kezelni kell.

Szekunder hipotireózis

Szekunder hipotireózis eseteit jelentették roxadusztát használat mellett. (lásd 4.8 pont). A reakciók a roxadusztát megvonását követően reverzibilisek voltak. Klinikailag indokolt esetben javasolt a pajzsmirigy működésének monitorozása.

Nem megfelelő válaszreakció a terápiára

A roxadusztát-kezelésre adott nem megfelelő válaszreakció esetén azonnal meg kell kezdeni a kiváltó tényezők azonosítását. A tápanyaghiányokat korrigálni kell. Az interkurrens fertőzések, okkult vérvetés, hemolízis, súlyos alumíniumtoxicitás, mögöttes hematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén akadályozhatja az eritropoetikus választ. Az értékelés részeként megfontolandó a retikulocitaszám ellenőrzése. Ha a reakcióhiány típusos okait kizárták, és a betegnél retikulocitopénia áll fenn, megfontolandó a csontvelő vizsgálata. Amennyiben a terápiára adott nem megfelelő válaszreakció oka nem orvosolható, az Evrenzo alkalmazása nem folytatható 24 héten túl.

Májkárosodás

Elővigyázatosság szükséges a roxadusztát olyan betegeknel történő alkalmazása esetén, akiknél közepes fokú (Child-Pugh B stádium) májkárosodás van jelen. Az Evrenzo alkalmazása nem javasolt olyan betegeknel, akiknél súlyos fokú (Child-Pugh C stádium) májkárosodás van jelen (lásd 5.2 pont).

Terhesség és fogamzásgátlás

Roxadusztát-kezelés nem indítható gyermeket tervező nőknél, terhesség ideje alatt, vagy ha a CKD-vel összefüggő anaemiát terhesség során diagnosztizálják. Ilyen esetekben alternatív terápiát kell indítani, ha szükséges. Ha a roxadusztát alkalmazásának ideje alatt terhesség alakul ki, a kezelést abba kell hagyni, és szükség esetén alternatív kezelést kell elkezdeni. A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az Evrenzo utolsó dózisát követően legalább egy hétig (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Helytelen alkalmazás

A helytelen alkalmazás a hematokrit (sejtmassza térfogatának) ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez életveszélyes kardiovaszkuláris szövődményekkel járhat.

Segédanyagok

Az Evrenzo laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Evrenzo alluravörös AC-t tartalmaz (lásd 6.1 pont), ami allergiás reakciót okozhat.

Az Evrenzo nyomokban szójalecitint tartalmaz. A földimogyoróra vagy a szójára allergiás betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása a roxadusztátra

Foszfátkötők és több vegyértékű kationokat tartalmazó egyéb készítmények

A roxadusztát szevelamer-karbonát vagy kalcium-acetát alapú foszfátkötőkkel történő egyidejű alkalmazása egészséges alanyoknál 67%-kal, illetve 46%-kal csökkentette a roxadusztát AUC értékét, és 66%-kal, illetve 52%-kal a C_{max} értéket. A roxadusztát kelátot képezhet a több vegyértékű kationokkal, például a foszfátkötőkkel vagy kalciumot, vasat, magnéziumot vagy alumíniumot tartalmazó egyéb készítményekkel. A foszfátkötők elhalasztott (legalább egy óra eltéréssel történő) alkalmazása nem volt klinikailag jelentős hatással a CKD-s betegek roxadusztát-expozíciójára. A roxadusztát foszfátkötők vagy több vegyértékű kationokat tartalmazó egyéb gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők alkalmazása után legkorábban 1 órával vehető be (lásd 4.2 pont). Ez a korlátozás nem vonatkozik a lantán-karbonátra, mert a roxadusztát lantán-karbonáttal való együttes alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős változást a roxadusztát plazmaexpozíciójában.

A CYP2C8 vagy UGT1A9 aktivitásának módosítói

A roxadusztát a CYP2C8 és az UGT1A9 szubsztrátja. A roxadusztát gemfibrozillal (CYP2C8- és OATP1B1-inhibitor) vagy probeneciddel (UGT- és OAT1/OAT3-inhibitor) történő együttes alkalmazása egészséges alanyoknál a roxadusztát AUC értékét 2,3-szeresre, a C_{max} értékét 1,4-szeresre növelte. A Hb-szint monitorozandó gemfibrozillal, probeneciddel, a CYP2C8 erős inhibitoraival vagy induktoraival vagy az UGT1A9 erős inhibitoraival való együttes alkalmazás megkezdésekor vagy abbahagyásakor. A Hb-szint monitorozásának eredménye alapján módosítsa a roxadusztát dózisát a dózismódosítási szabályokat követve (lásd 2. táblázat).

A roxadusztát hatása egyéb gyógyszerekre

OATP1B1- vagy BCRP-szubsztrátok

A roxadusztát BCRP- és OATP1B1-inhibitor. Ezek a transzporterek fontos szerepet játszanak a sztatinok intestinalis és hepaticus felvételében és leadásában. 200 mg roxadusztát szimvasztatinnal való együttes alkalmazása egészséges alanyoknál a szimvasztatin AUC és C_{max} értékét 1,8-szeresére, illetőleg 1,9-szeresére növelte, a szimvasztatinsav (a szimvasztatin aktív metabolitjának) AUC és C_{max} értékét pedig 1,9-szeresére, illetőleg 2,8-szeresére. A szimvasztatin és szimvasztatinsav koncentrációja szintén megemelkedett, amikor a szimvasztatint a roxadusztát bevétel előtt 2 órával, vagy a bevétel után 4 vagy 10 órával alkalmazták. 200 mg roxadusztát rozuvasztatinnal való együttes alkalmazása a rozuvasztatin AUC és C_{max} értékét 2,9-szeresére, illetőleg 4,5-szeresére növelte. 200 mg roxadusztát atorvasztatinnal való együttes alkalmazása az atorvasztatin AUC és C_{max} értékét 2,0-szeresére, illetőleg 1,3-szeresére növelte.

Várhatóan egyéb sztatinokkal is fennállnak kölcsönhatások. Roxadusztáttal történő együttes alkalmazáskor figyelembe kell venni ezt az kölcsönhatást, és monitorozni kell a sztatinokkal összefüggő mellékhatásokat, valamint a sztatin dózis csökkentésének szükségességét. Az egyes betegek számára megfelelő sztatin dózis megállapításához tekintse át a sztatin alkalmazási előírását.

A roxadusztát növelheti az olyan gyógyszerek plazmaexpozícióját, amelyek a BCRP vagy az OATP1B1 szubsztrátjai. Monitorozni kell az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek lehetséges nemkívánatos reakcióit, szükség szerint módosítva a dózist.

Roxadusztát és ESA-k

Nem javasolt kombinálni a roxadusztát és az ESA-k alkalmazását, mivel ezt a kombinált kezelést nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség, fogamzóképes korban lévő nők és fogamzásgátlás

A roxadusztát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A roxadusztát ellenjavallt a terhesség harmadik trimesztere alatt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A roxadusztát alkalmazása nem javasolt a terhesség első és második trimesztere alatt (lásd 4.4 pont). Ha az Evrenzo alkalmazásának ideje alatt terhesség alakul ki, a kezelést abba kell hagyni, és szükség esetén alternatív kezelésre kell váltani (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a roxadusztát/a roxadusztát metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert adatok a roxadusztát kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont). Az Evrenzo alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Termékenység

Állatokkal végzett vizsgálatokban a roxadusztát nem volt hatással a hím és nőstény termékenységre. Megfigyelték azonban a reprodukív szervek elváltozását hím patkányoknál. A roxadusztát férfiak termékenységére gyakorolt potenciális hatásairól humán adatok nincsenek. Az anyánál alkalmazott toxikus dózis esetén fokozott embrióvesztést figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az Evrenzo utolsó dózisát követően legalább egy hétig.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A roxadusztát kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Evrenzo alkalmazása során görcsrohamok előfordulását jelentették (lásd 4.4 pont). Ennek megfelelően vezetés vagy gépek kezelése esetén elővigyázatosság szükséges.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Evrenzo biztonságosságát 3542 nem dialízis-dependens (NDD), valamint 3353 dialízis-dependens (DD) anémiában és CKD-ban szenvedő betegek körében vizsgálták, akik legalább egy dózis roxadusztátot kaptak.

A roxadusztáttal összefüggő leggyakoribb ($\geq 10\%$) mellékhatások a hipertónia (13,9%), a AV összeköttetés helyén kialakuló trombózis (12,8%), a hasmenés (11,8%), a perifériás ödéma (11,7%), a hiperkalémia (10,9%) és az émelygés (10,2%) voltak.

A roxadusztáttal összefüggő leggyakoribb ($\geq 1\%$) súlyos mellékhatások a szepszis (3,4%), a hiperkalémia (2,5%), a hipertónia (1,4%) és a mélyvénás trombózis (1,2%) voltak.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során és/vagy engedélyezést követően megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található gyakorisági kategóriák szerint.

A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat – Mellékhatások

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória (SOC)	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	Szeepszis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Thrombocytopenia
Endokrin betegségek és tünetek	Nem ismert	Szekunder hipotireózis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hiperkalémia
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Inszomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Görcsrohamok, fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hipertónia, AV összeköttetés helyén kialakuló trombózis (VAT) ¹
	Gyakori	Mélyvénás trombózis (MVT)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Pulmonális embólia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Émelygés, hasmenés
	Gyakori	Obstipáció hányás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Hiperbilirubinémia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem ismert	Generalizált exfoliatív dermatitisz (DEG)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Perifériás ödéma
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem ismert	Csökkent tiroidea stimuláló hormonszint (TSH szint) a vérben, megemelkedett rézsztint a vérben

¹Ezt a mellékhatást olyan CKD-s betegeknél figyelték meg, akik a roxadusztát-kezelés ideje alatt dialízis alatt álltak.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Trombotikus vaszkuláris események

Nem dializált CKD-s betegeknél az MVT események előfordulása „nem gyakori” volt; a roxadusztát-csoportban 1,0% (0,6 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév), a placebocsoportban 0,2% (0,2 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév). Dializált CKD-s betegeknél az MVT események előfordulása 1,3% volt (0,8 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) a roxadusztát-csoportban, és 0,3% (0,1 esemény által érintett beteg /100 expozíciós betegév) az ESA csoportban (lásd 4.4 pont).

Nem dializált CKD-s betegek 0,4%-ánál figyelték meg (0,2 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) pulmonális embóliát a roxadusztát-csoportban, és 0,2%-uknál (0,1 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) a placebocsoportban. Dializált CKD-s betegek 0,6%-ánál figyelték meg (0,3 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) pulmonális embóliát a roxadusztát-csoportban, és 0,5%-uknál (0,3 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) az ESA csoportban (lásd 4.4 pont).

Dializált CKD-s betegek 12,8%-ánál figyeltek meg (7,6 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) AV összeköttetés helyén kialakuló trombózist a roxadusztát-csoportban, és 10,2%-uknál (5,4 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) az ESA csoportban (lásd 4.4 pont).

Görcsrohamok

Nem dializált CKD-s betegeknél a görcsrohamok előfordulása 1,1% volt (0,6 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) a roxadusztát-csoportban, és 0,2% (0,2 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) a placebocsoportban (lásd 4.4 pont).

Dializált CKD-s betegeknél a görcsrohamok előfordulása 2,0% volt (1,2 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) a roxadusztát-csoportban, és 1,6% (0,8 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) az ESA csoportban (lásd 4.4 pont).

Szepszis

Nem dializált CKD-s betegeknél szepszist 2,1%-nál figyeltek meg (1,3 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) a roxadusztát-csoportban, és 0,4%-nál (0,3 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) a placebocsoportban. Dializált betegek 3,4%-ánál figyeltek meg (2,0 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) szepszist a roxadusztát-csoportban, és 3,4%-uknál (1,8 esemény által érintett beteg/100 expozíciós betegév) az ESA -ban (lásd 4.4 pont).

Bőrreakciók

Bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCARs) részeként generalizált exfoliatív dermatitist jelentettek posztmarketing megfigyelések alapján, amelyek összefüggést mutattak a roxadusztát kezeléssel (a gyakoriság nem ismert).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az egészséges alanyok körében 5 mg/kg-os (legfeljebb 510 mg) egyszeri szupraterápiás adagokban alkalmazott roxadusztát összefüggésbe hozható volt átmeneti szívfrekvencia-emelkedéssel, enyhétől közepesig terjedő musculoskeletális fájdalom előfordulási gyakoriságának növekedésével, fejfájással, sinus tachycardiával, valamint kevésbé gyakran alacsony vérnyomással; ezen események egyike sem volt súlyos. A roxadusztát-túlادagolás a kívánt szint fölé (10–12 g/dl) emelheti a Hb-szintet, amelynek helyreállításához meg kell szakítani vagy csökkenteni kell a roxadusztát adagolását (lásd 4.2 pont), és gondos megfigyelést, klinikailag indokolt esetben pedig kezelést kell alkalmazni. A roxadusztátot és annak metabolitjait a hemodialízis nem távolítja el jelentős mértékben (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérszegénység elleni készítmények, egyéb vérszegénység elleni készítmények, ATC kód: B03XA05.

Hatásmechanizmus

A roxadusztát hypoxia-indukálható faktor, prolil-hidroxiláz-inhibitor (HIF-PHI). A HIF-PH enzimek aktivitása kontrollálja a HIF intracelluláris szintjeit. A HIF az eritropoézisben érintett gének expresszióját szabályozó transzkripciós faktor. A HIF-útvonal aktiválása fontos a hypoxiára adott adaptív válaszhoz a vörösvértestek termelésének fokozása érdekében. A HIF-PH reverzibilis inhibíciója révén a roxadusztát stimulálja a koordinált erythropoeticus választ, amely magában foglalja az endogén erythropoetin (EPO) plazma szintjének növekedését, a vastranszporter fehérjék

szabályozását és a hepcidin (vasháztartást szabályozó fehérje, melynek szintje CKD esetén fennálló gyulladásokor megemelkedik) csökkenését. Ez a vas fokozott biohasznosulását, megnövekedett Hb-termelést és megnövekedett vörösvértesttömeget eredményez.

Farmakodinámiai hatások

A QTc-re és a szívfrekvenciára gyakorolt hatás

Egy egészséges alanyok körében végzett részletes QT (TQT) vizsgálatban, ahol a roxadusztátot 2,75 mg/ttkg-os egyszeri terápiás dózisban, illetve 5 mg/ttkg-os (legfeljebb 510 mg) egyszeri szupraterápiás dózisban alkalmazták, nem igazoltak a QTc-szakasz megnyúlást. Ugyanez a részletes QT vizsgálat 2,75 mg/ttkg-os dózis esetében a placebóra korrigált szívfrekvencia 9–10 bpm-es növekedését igazolta az alkalmazást követően 8–12 órával, illetőleg 5 mg/ttkg-os dózis esetében 15–18 bpm-es növekedést 6–12 órával az alkalmazást követően.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Fejlesztési program CKD-vel összefüggő anémia vonatkozásában

A roxadusztát hatásosságát és biztonságosságát 8, legalább 52 hetes III. fázisú globális, multicentrikus, randomizált vizsgálatból álló program keretén belül vizsgálták, CKD-vel összefüggő anaemiában szenvedő nem dialízis-dependens (NDD) és dialízis-dependens (DD) betegek bevonásával (lásd 4. táblázat).

Ezek közül három, 3–5. stádiumú CKD-ben szenvedő NDD betegek körében végzett vizsgálat kettős vak és placebokontrollos (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001), egy pedig nyílt, ESA-kontrollos, komparátorként alfa-darbepoetint alkalmazó vizsgálat volt (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Valamennyi NDD vizsgálat a hatásosságot és biztonságosságot értékelte ESA-vel nem kezelt betegeknél, korrigálva, majd fenntartva a Hb céltartománybeli 10–12 g/dl-es szintjét (Hb-korrektíós beállítás).

Négy nyílt, ESA-kontrollos, hemodialízis vagy peritoneális dialízis alatt álló DD betegek körében végzett vizsgálat (kontroll: epoetin alfa és/vagy darbepoetin alfa) különféle beállításban értékelte a hatásosságot és biztonságosságot:

- Hb-korrektíós beállítás (HIMALAYAS, FGCL-4592-063);
- ESA-konverziós beállításban, ahol a betegeket ESA-kezelésről állították át a Hb-szint céltartománybeli értékének fenntartása érdekében (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064);
- vagy a Hb-korrektíós és az ESA-konverziós megközelítéseket kombinálva (ROCKIES, D5740C00002).

Az NDD vizsgálatokban részt vevő betegek 3–5. stádiumú CKD-ben szenvedtek, és nem részesültek dialízisben. Az átlagos Hb-szint valamennyi beteg esetében $\leq 10,0$ g/dl-es volt, kivéve a DOLOMITES vizsgálat (1517-CL-0610) résztvevőinél, akiknél megengedett volt a $\leq 10,5$ g/dl-es átlagszint. A ferritin szintje ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) vagy ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610) kellett, hogy legyen. Az (OLYMPUS, D5740C00001) vizsgálat kivételével, ahol megengedett volt az ESA-kezelés a randomizációt megelőző 6. hétig, a betegek nem kaphattak ESA-kezelést a randomizációt megelőző 12 hétben.

A DD vizsgálatokban részt vevő betegeknek dialízis alatt kellett állniuk: stabil DD a PYRENEES (1517-CL-0613) vizsgálat betegeinél, amit négy hónapnál hosszabb ideje tartó dialízisként definiáltak; vagy incidens (ID) DD a HIMALAYAS (FGCL-4592-063) vizsgálat betegeinél, amit ≥ 2 hete, de ≤ 4 hónapja tartó dialízisként definiáltak. A SIERRAS (FGCL-4592-064) és a ROCKIES (D5740C00002) vizsgálatokban stabil (körülbelül 80–90%) és ID (körülbelül 10–20%) DD beteg egyaránt részt vett. A ferritin szintje valamennyi betegnél ≥ 100 ng/ml kellett, hogy legyen. Valamennyi beteg esetében kritérium volt a randomizáció előtt legalább 8 héten át alkalmazott intravénás vagy szubkután ESA, kivéve a HIMALAYAS (FGCL-4592-063) vizsgálatban, ahol kizárták a randomizációt megelőző 12 hétben ESA-kezelésben részesülő betegeket.

A roxadusztát-kezelés a 4.2 pontban foglalt adagolási utasításoknak megfelelően zajlott.

A demográfiai és a kiindulási betegségjellemzők az egyes vizsgálatokban összehasonlíthatóak voltak a roxadusztát és a kontrollcsoportokban. Randomizáláskor a medián életkor 55–69 év volt, közülük 16,6–31,1% 65–74 év közötti, 6,8–35% pedig 75 éves vagy idősebb volt. A női betegek aránya 40,5% és 60,7% közötti volt. A vizsgálatokban a legnagyobb számban képviselt rassz a fehérbőrű, a fekete bőrű vagy afroamerikai és az ázsiai volt. A leggyakoribb CKD-etiológiák a diabeteses és hipertenzív nephropathia voltak. A medián Hb-szint 8,60–10,78 g/dl volt. Az NDD betegek körülbelül 50–60%-a, illetőleg a DD betegek 80–90%-a rendelkezett feltöltött vasraktárakkal.

Hét III. fázisú vizsgálat adatait összesítették két különálló populációra vonatkoztatva (három NDD és négy DD) (lásd 4. táblázat).

Az NDD összevont elemzésbe három placebokontrollos vizsgálatot számítottak be (2 386 roxadusztátot kapó beteg, 1 884 placebót kapó beteg). A III. fázisú, ESA-kontrollos NDD DOLOMITES vizsgálat (1517-CL-0610; 323 roxadusztátot kapó beteg és 293 darbepoetin alfát kapó beteg) adatait nem foglalták bele az NDD összevont elemzésbe, mivel ez volt az egyetlen nyílt, aktív-kontrollos vizsgálat az NDD populációban.

A DD összevont elemzésbe négy ESA-kontrollos DD vizsgálatot számítottak be (2 354 roxadusztátot kapó beteg, 2 360 ESA-t [epoetin alfát és/vagy alfa-darbepoetint] kapó beteg). A DD összevont elemzésen belül két alcsoportot állítottak össze a két különböző kezelési helyzetet reflektálása érdekében.

- A DD populáció azon betegeit, akik több mint 2 hete, de kevesebb mint 4 hónapja álltak dialízis alatt, incidens (ID) DD betegeknek nevezték (ID DD összevont elemzés), tükrözendő a Hb-korrektíós beállítást.
- A DD populáció azon betegeit, akik ezt a négyhónapos időtartamküszöböt meghaladó idő óta álltak dialízis alatt, stabil DD betegeknek nevezték (stabil DD összevont elemzés), tükrözendő az ESA-konverziós beállítást.

4. táblázat – A roxadusztát CKD-vel összefüggő anémia vonatkozásában folytatott III. fázisú fejlesztési programjának áttekintése

NDD betegekkel végzett vizsgálatok				
	Placebokontrollos vizsgálatok (NDD összevont elemzés)			ESA-kontroll (alfa-darbepoetin)
Vizsgálati környezet	Hb-korrektíó			
Vizsgálat	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomizálás (roxadusztát/komparátor)	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
DD betegekkel végzett vizsgálatok				
	ESA-kontrollos vizsgálatok (DD összevont elemzés) (epoetin alfa vagy alfa-darbepoetin)			
Vizsgálati környezet	ESA-konverzió		Hb-korrektíó	ESA-konverziós és Hb-korrektíós
Vizsgálat	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomizálás (roxadusztát/komparátor)	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1 048/1 053)

DD: dialízis-dependens; ESA: eritropoézist serkentő gyógyszer; Hb: hemoglobin; NDD: nem dialízis-dependens

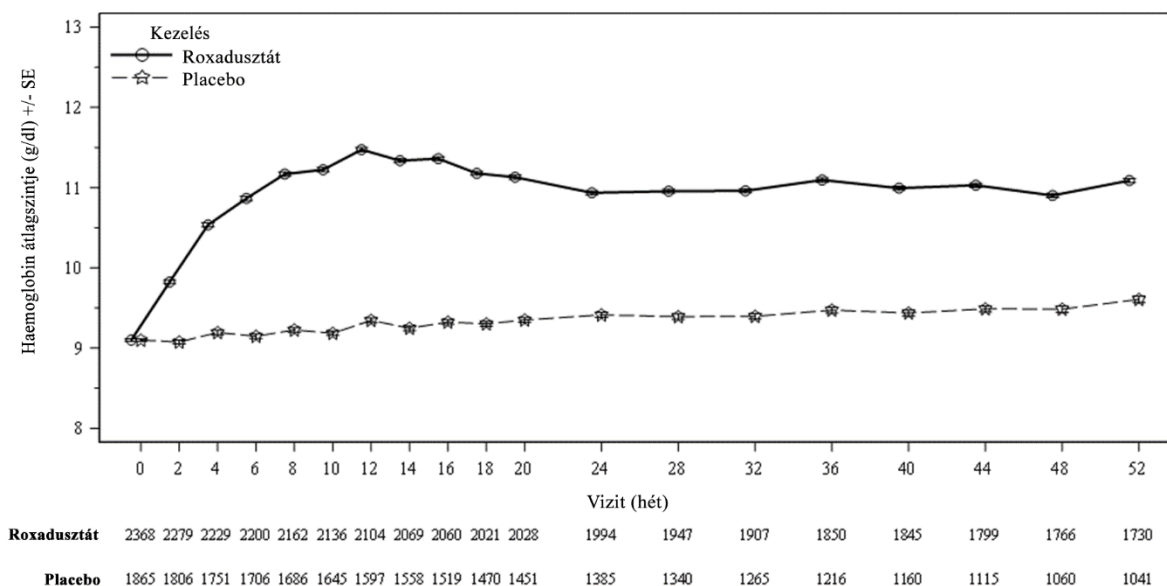
CKD-s NDD betegek

Hatásossági eredmények

A Hb-szint alakulása a kezelés alatt

Klinikai vizsgálatokban a roxadusztát hatásosnak bizonyult a Hb-céltartomány (10–12 g/dl) elérésében és fenntartásában CKD-vel összefüggő anaemiában szenvedő, nem dializált betegek körében (lásd 1. ábra).

1. ábra – Hb-szint (g/dl) átlagos változása (SE) az 52. hétig (FAS); NDD összevont elemzés (Hb-korrektció)



FAS: teljes elemzési készlet; Hb: hemoglobin; NDD: nem dialízis-dependens; SE: standard hiba.

Fő Hb-hatásossági végpontok CKD-s NDD betegekben

Hb-korrektció érdekében anémia kezelésére szoruló NDD betegek körében azon betegek aránya, akiknél Hb-választ értek el az első 24 hétben, magasabb volt a roxadusztát-csoportban (80,2%), mint a placebo-csoportban (8,7%). A placebo-csoporthoz viszonyítva (0,14 g/dl) a roxadusztát-csoportban a Hb-szint statisztikailag jelentős emelkedését (1,91 g/dl) figyelték meg a kiindulástól a 28–36. hétig, és a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határa 1 feletti volt. NDD vizsgálatokban a Hb-szint legalább 1 g/dl-es emelkedését érték el 4,1 hetes medián idő alatt (lásd 5. táblázat).

A nyílt, ESA-kontrollos NDD DOLOMITES (1517-CL-0610) vizsgálatban azon betegek aránya, akiknél Hb-választ értek el az első 24 hétben, non-inferior volt a roxadusztát-csoportban (89,5%), mint a darbepoetin alfa csoportban (78%) (lásd 5. táblázat).

5. táblázat – Fő Hb-hatásossági végpontok (NDD)

Populáció	CKD-s NDD betegek			
Vizsgálati környezet	Hb-korrektció		Hb-korrektció	
Végpont/ paraméter	NDD összevont elemzés (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roxadusztát n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadusztát n = 286	Darbepoetin alfa n = 273

Azon betegek aránya, akiknél Hb-választ érték el ¹				
Reszponderek, n (%) [95%-os CI]	1 899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Az arány különbsége [95%-os CI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Esélyhányados [95%-os CI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
p-érték	< 0,0001		ND	
Hb-szint (g/dl) változása a kiinduláshoz képest ²				
Átlag (SD) kiindulási érték	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Átlag (SD) CFB	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
LS átlag	1,91	0,14	1,85	1,84
LS átlag változása	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
p-érték	< 0,0001		0,844	

CFB: változás a kiinduláshoz képest; CI: konfidenciaintervallum; CKD: krónikus vesebetegség; FAS: teljes elemzési készlet; Hb: hemoglobin; LS: legkisebb négyzetek; ND: nem került meghatározásra; NDD: nem dialízis-dependens; PPS: protokoll szerinti készlet; SD: standard deviáció.

¹Hb-válasz az első 24 héten belül

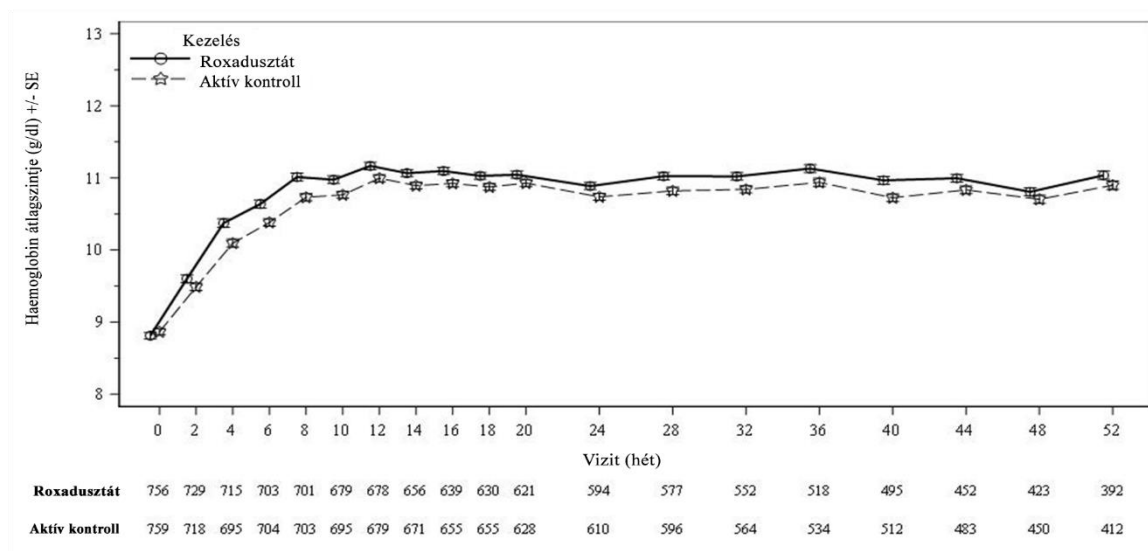
²Hb-szint változása a kiindulástól a 28–36. hétig.

CKD-s DD betegek

A Hb-szint alakulása a kezelés alatt

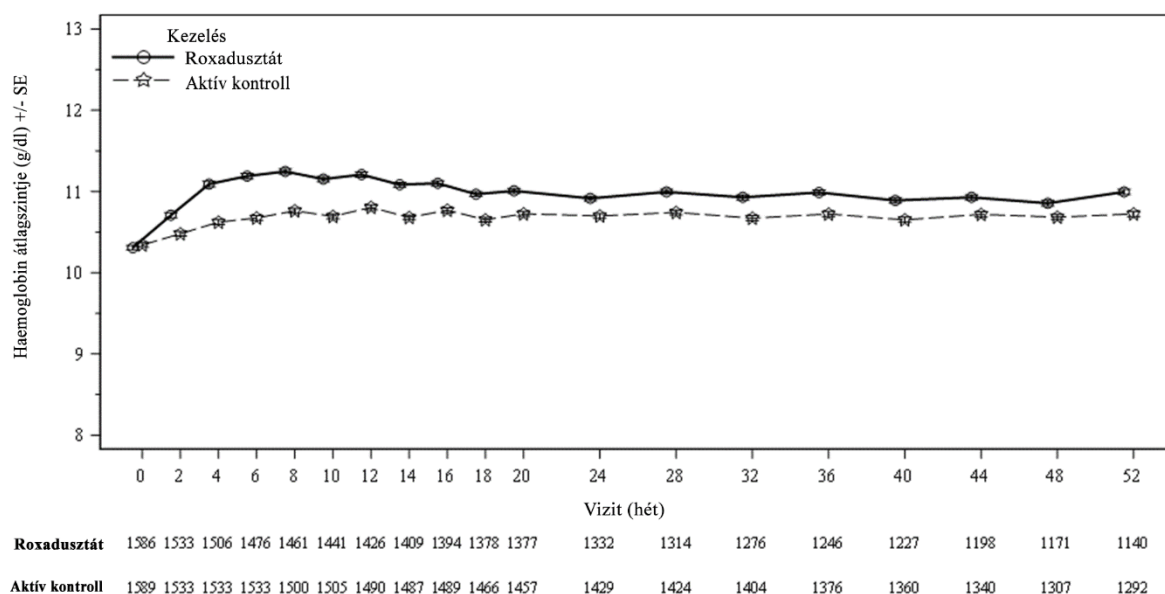
Klinikai vizsgálatokban a roxadusztát hatásosnak bizonyult a Hb-céltartomány (10–12 g/dl) elérésében és fenntartásában dialízis alatt álló CKD-s betegek körében, függetlenül a korábbi ESA-kezeléstől (lásd 2. és 3. ábra).

2. ábra – Hb-szint átlagos változása (SE) az 52. hétig (FAS); ID DD alcsoport (Hb-korrekción)



DD: dialízis-dependens; FAS: teljes elemzési készlet; Hb: hemoglobin; ID: incidens; SE: standard hiba.

3. ábra Hb-szint (g/dl) átlagos változása (SE) az 52. hétig (FAS); stabil DD alcsoport (ESA-konverzió)



DD: dialízis-dependens; ESA: eritropoézist serkentő gyógyszer; FAS: teljes elemzési készlet; Hb: hemoglobin; SE: standard hiba.

Fő Hb-hatásossági végpontok CKD-s DD betegekben

Hb-korrekciónak érdekében anémia kezelésére szoruló, ESA-kezelésről átállított DD betegeknek a roxadusztát-csoportban a Hb-szint emelkedését érték el a kiindulástól a 28–36. hétig; ez az emelkedés hasonló volt az ESA-csoportban megfigyelthez, és meghaladta az előre meghatározott -0,75 g/dl-es non-inferioritási határt. Azon betegek aránya, akiknél Hb-választ érték el az első 24 hétben, hasonló volt a roxadusztát-csoportban és az ESA-csoportban (lásd 6. táblázat).

6. táblázat – Fő Hb-hatásossági végpontok (DD)

Populáció	DD betegek			
Vizsgálati környezet	Hb-korrekciónak		ESA-konverzió	
Végpont/ Paraméter	ID DD összevont elemzés (FAS/PPS)		Stabil DD összevont elemzés (PPS)	
	Roxadusztát n = 756	ESA n = 759	Roxadusztát n = 1 379	ESA n = 1 417
Hb-szint (g/dl) változása a kiinduláshoz képest				
Átlag (SD) kiindulási érték	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Átlag (SD) CFB	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
LS átlag	2,17	1,89	0,58	0,28
LS átlag változása [95%-os CI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
p-érték	0,0013		< 0,0001	
Azon betegek aránya, akiknél Hb-választ érték el ^{1,2}				
Reszponderek, n (%)	453 (59,9)	452 (59,6)	978 (70,9)	959 (67,7)
[95%-os CI]	[56,3; 63,4]	[56,0; 63,1]	[68,4; 73,3]	[65,2; 70,1]
Az arány különbsége [95%-os CI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Esélyhányados [95%-os CI]	ND		ND	
p-érték	ND		ND	

CFB: változás a kiinduláshoz képest; CI: konfidenciaintervallum; CKD: krónikus vesebetegség; DD: dialízis-dependens; ESA: eritropoézist serkentő gyógyszer; FAS: teljes elemzési készlet; Hb: hemoglobin; ID: incidens; LS: legkisebb négyzetek; ND: nem került meghatározásra; PPS: protokoll szerinti készlet; SD: standard deviáció.

¹Hb-szint a 10,0–12,0 g/dl-es céltartományban a 28–36. hét során, anélkül, hogy a 8 hetes értékelési időszakban és az azt megelőző 6 hétben mentő kezelést kaptak volna.

²Az ID DD összevont elemzés adatait kizárólag a 28–52. hétre vonatkozóan elemezték.

Mentő kezelés, RBC transzfúzió és intravénás vaspótlás

A roxadusztát-kezelés hatásait mentő kezelés, RBC transzfúzió és intravénás vaspótlás alkalmazására a 7. (NDD) és 8. táblázat (DD) tartalmazza. Klinikai vizsgálatokban a roxadusztát csökkentette a (vas metabolizmusát szabályozó) hepcidin, illetőleg a ferritin szintjét, növelte a szérumvas szintjét, és stabilan tartotta a transzferrin szaturációt; ezek mindegyikét folyamatosan nyomon követték a vasállapot indikátoraiként.

Alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) koleszterin

A roxadusztát-kezelés LDL koleszterinre kifejtett hatásait a 7. és 8. táblázat tartalmazza. A placebóval vagy ESA-val kezelt betegekhez képest a roxadusztátot kapó betegeknél csökkent az LDL és a magas denzitású lipoprotein (HDL) koleszterin átlagszintje. Az LDL koleszterinre kifejtett hatás kifejezettebb volt, ami az LDL/HDL arányának csökkenéséhez vezetett, és ez a sztatinok alkalmazásától függetlenül megfigyelhető volt.

7. táblázat – Egyéb hatásossági végpontok: mentő kezelés alkalmazása, havi intravénás vaspótlás és az LDL koleszterin változása a kiinduláshoz képest (NDD)

Populáció	CKD-s NDD betegek			
Intervenció	Korrekción		Korrekción	
Végpont/paraméter	NDD összevont elemzés (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadusztát n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadusztát n = 322	Alfa-Darbepoetin n = 292
Azon betegek száma, akiknél mentő kezelést alkalmaztak, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
IV vaspótlás	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Relatív hazard	0,19		ND	
95%-os CI	0,16; 0,23			
p-érték	< 0,0001			
Azon betegek száma, akiknél IV vaspótlást alkalmaztak, n (%) ²	ND		20 (6,2)	37 (12,7)
			9,9	21,2
IR				
Relatív hazard			0,45	
95%-os CI			0,26; 0,78	
p-érték			0,004	

Populáció	CKD-s NDD betegek			
Intervenció	Korrekcio		Korrekcio	
Végpont/paraméter	NDD összevont elemzés (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadusztát n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadusztát n = 322	Alfa-Darbepoetin n = 292
Az LDL koleszterin szintjének (mmol/l) változása a kiindulástól a 12–28. hétig ³				
ANCOVA szerinti elemzés				
LS átlag	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95%-os CI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
LS átlagbeli különbség (R-komparátor)	-0,513		-0,403	
95%-os CI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
p-érték	< 0,0001		< 0,001	

Az NDD összevont elemzéshez prezentált p-értékek nominális p-értékek.

ANCOVA: kovariancia-elemzés; CI: konfidenciaintervallum; ESA: eritropoézist serkentő gyógyszer; FAS: teljes elemzési készlet; IR: incidencia aránya (100 kockázati betegévenként); IV: intravénás; LDL: alacsony denzitású lipoprotein; LS: legkisebb négyzetek; ND: nem került megállapításra; NDD: nem dialízis-dependens; R: roxadusztát; RBC: vörösvértest;

¹Az NDD összevont elemzésben a mentő kezelés alkalmazását az 52. hétig elemezték.

²Az 1–36. hét között.

³Az LDL koleszterin szintjének változását az OLYMPUS vizsgálat (D5740C00001) esetében mindössze a 24. hétig értékelték.

8. táblázat – Egyéb hatásossági végpontok: mentő kezelés alkalmazása, havi intravénás vaspótlás és az LDL koleszterin változása a kiinduláshoz képest (DD)

Populáció	CKD-s DD betegek			
Intervenció	Korrekcio		Konverzió	
Végpont/ Paraméter	ID DD összevont elemzés (FAS)		Stabil DD összevont elemzés (FAS)	
	Roxadusztát n = 756	ESA n = 759	Roxadusztát n = 1 586	ESA n = 1 589
Havonta alkalmazott IV vaspótlás átlagmennyisége a 28–52. héten (mg) ¹				
n	606	621	1414	1486
Átlag (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Az LDL koleszterin szintjének (mmol/l) változása a kiindulástól a 12–28. hétig				
ANCOVA szerinti elemzés				
LS átlag	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95%-os CI	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
LS átlagos különbség (R-komparátor)	-0,453		-0,373	
95%-os CI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	

Az ID DD és a stabil DD összevont elemzéshez prezentált p-értékek nominális p-értékek.

ANCOVA: kovariancia-elemzés; CI: konfidenciaintervallum; CKD: krónikus vesebetegség; DD: dialízis-dependens., ESA: eritropoézist serkentő gyógyszer; FAS: teljes elemzési készlet; ID: incidens dialízis; IV: intravénás; LDL: alacsony denzitású lipoprotein; LS: legkisebb négyzetek; R: roxadusztát.

¹A PYRENEES (1517-CL-0613) vizsgálat esetében ez az időszak a 36. hétig tartott, a ROCKIES (D5740C0002) vizsgálat esetében pedig a 36. héttől a vizsgálat végéig.

A dializált betegek körében végzett SIERRAS (FGCL-4592-064) vizsgálatban a terápia ideje alatt a betegek szignifikánsan kisebb hányadánál alkalmaztak vörösvértest-transzfúziót a roxadusztát-csoportban az EPO-alfa-csoporthoz viszonyítva (12,5% vs. 21,1%); a számszerű csökkenés statisztikai szempontból nem volt szignifikáns a ROCKIES vizsgálat (D5740C00002) esetén (9,8% vs. 13,2%).

Nem dializált betegek által jelentett eredmények

A DOLOMITES (1517-CL-0610) vizsgálatban a roxadusztát darbepoetinnel szembeni non-inferioritását állapították meg az SF-36 PF (Short Form [36] – általános egészséggel kapcsolatos életminőségi kérdőív; *Physical Functioning* - PF) és SF-36 VT (*Vitality* - VT) vonatkozásában.

Dializált betegek által jelentett eredmények

A PYRENEES (1517-CL-0613) vizsgálatban a roxadusztát ESA-kkel szembeni non-inferioritását az SF-36 PF és SF-36 VT eredmények kiindulás és 12–28. hét közötti változása vonatkozásában állapították meg.

Klinikai biztonságosság

Összesített, igazolt kardiovaszkuláris események metaanalízise

A III. fázisú vizsgálati program keretén belüli igazolt jelentős nemkívánatos kardiovaszkuláris események (*major adverse cardiovascular events* - MACE; a bármely okból bekövetkező halálozás [*all-cause mortality* - ACM], a szívizom infarktus és a stroke kompozitja) és MACE+ (az ACM, a szívizom infarktus, a stroke és az instabil angina vagy pangásos szívelégtelenség miatti kórházi ellátás kompozitja) metaanalízisét 8 984 beteg körében végezték el.

A MACE, MACE+ és ACM eredményeket három adatkészletre vonatkoztatva prezentálták az összesített relatív hazard (HR) és annak 95%-os konfidenciaintervalluma (CI) alapján. Ez a három adatkészlet a következő:

- összevont, placebokontrollos, Hb-korrektíós adatkészlet NDD betegekkel [az OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) és ALPS (1517-CL-0608) vizsgálatokban részt vevő betegekkel; lásd 4. táblázat]
- összevont, ESA-kontrollos, Hb-korrektíós adatkészlet NDD és incidens dialízis-dependens (ID-DD) betegekkel [a DOLOMITES (1517-CL-0610) és HIMALAYAS (FGCL-4592-063) vizsgálatokban részt vevő betegekkel, valamint a SIERRAS (FGCL-4592-064) és ROCKIES (D5740C00002) vizsgálatokban részt vevő ID-DD betegekkel; lásd 4. táblázat]
- összevont, ESA-kontrollos, ESA-konverziós adatkészlet stabil DD betegekkel [a PYRENEES (1517-CL-0613) vizsgálatban részt vevő betegekkel, valamint a ROCKIES (D5740C00002) és SIERRAS (FGCL-4592-064) vizsgálatokban részt vevő stabil DD betegekkel; lásd 4. táblázat]

MACE, MACE+ és ACM nem dialízis-dependens CKD-s betegek placebokontrollos, Hb-korrektíós készlete esetén

NDD betegeknél a kezelés alatt álló populáción végzett elemzéshez kapcsolódó MACE, MACE+ és ACM elemzés magában foglalta az összes adatot a vizsgálati kezelés megkezdésétől a kezelés utáni utánkövetés végéig, azaz a 28. napig.

A kezelés alatt álló populáción végzett elemzéshez Cox-modellt alkalmaztak, amely fordítottan súlyozta a cenzorálás valószínűségét (IPCW módszer), a roxadusztát és a placebo utánkövetési idejében fennálló különbségek korrekciója céljából, beleértve a fokozott kockázathoz és a korai abbahagyáshoz bizonyítottan hozzájáruló faktorokat, különösen az eGFR-t (becsült glomeruláris filtrációs rátát) meghatározó tényezőket és a Hb-szintjét a kiinduláskor és az idő előrehaladtával. A fennmaradó zavaró tényezők jelenléte ezen modell esetében bizonytalan. A kezelés alatt álló populáción végzett elemzéseknél a HR értéke 1,26, 1,17 és 1,16 volt (lásd 10. táblázat). Az ITT elemzés minden adatot tartalmazott a vizsgálati kezelés megkezdésétől a kezelést követő biztonságossági utánkövetés végéig. Az ITT elemzés bevonásának célja az volt, hogy illusztrálja a kezelés alatt álló populáción végzett elemzés szerinti kockázateloszlásban megmutatkozó, placebónak kedvező kiegyensúlyozatlanságot; az ITT elemzések során általánosságban a vizsgálati készítmény hatásának gyengülése figyelhető meg. Ezeknél az ITT elemzéseknél a torzítások nem zárhatók ki

teljesen, főleg azért, mert az ESA mentő kezelést a vizsgálati kezelés leállítását követően indították el. A HR értékek 1,10, 1,07 és 1,08 voltak, 95%-os konfidencia-intervallum mellett a kapcsolódó felső határértékek pedig 1,27, 1,21 és 1,26 voltak.

9. táblázat CV biztonságosság és mortalitás az NDD placebokontrollos, Hb-korrektíós, összevont elemzésben

kezelésben

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadusztát n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadusztát n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadusztát n = 2 386	Placebo n = 1 884
Kezelés alatt						
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	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%-os CI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	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%-os CI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: bármely okból bekövetkező halálozás; az ACM a MACE/MACE+ kompozitja; CI: konfidenciaintervallum; FAIR: utánkövetés alapján korrigált előfordulási arány (eseményeket tapasztaló betegek száma/100 betegév); HR: relatív hazard; ITT: beválasztás szerinti populáció; MACE: jelentős nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény (halál, nem halálos szívizom infarktus és/vagy stroke); MACE+: jelentős nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény, beleértve az instabil angina és/vagy pangásos szívelégtelenség miatti kórházi kezelést..

MACE, MACE+ és ACM nem dialízis-dependens és incidens dialízis-dependens CKD-s betegek ESA-kontrollos, Hb-korrektíós csoportjánál

Hb-korrektíós környezetben az NDD és ID-DD betegeknél a kiindulási betegjellemzők és a kezelésabbaahagyási arányok összehasonlíthatóak voltak az összevont roxadusztát- és az összevont ESA-csoportban. A MACE, MACE+ és ACM kezelés alatt álló populáción végzett elemzése 0,79-os, 0,78-os és 0,78-os HR-értékeket, valamint 1,02-os, 0,98-os, illetőleg 1,05-os felső határértékű 95%-os CI-kat mutatott (lásd 10. táblázat). A kezelés alatt álló populáción végzett elemzések nem szolgáltatottak bizonyítékot arra, hogy ESA-val összehasonlítva a roxadusztát Hb-korrektíót igénylő CKD-s betegeknél fokozottabb kardiovaszkuláris biztonságossági vagy mortalitási kockázattal járna.

10. táblázat CV biztonságosság és mortalitás az ESA-kontrollos, Hb-korrektíós, összevont elemzésben

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadusztát n = 1 083	ESA n = 1 059	Roxadusztát n = 1 083	ESA n = 1 059	Roxadusztát n = 1 083	ESA n = 1 059
Kezelés alatt						
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	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%-os CI)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: bármely okból bekövetkező halálozás; az ACM a MACE/MACE+ kompozitja; CI: konfidenciaintervallum; ESA: eritropoézist serkentő gyógyszer; HR: relatív hazard; IR: incidencia

aránya (100 kockázati betegévenként); MACE: jelentős nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény (halál, nem halálos szívinfarktus és/vagy stroke); MACE+: jelentős nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény, beleértve az instabil angina és/vagy pangásos szívelégtelenség miatti kórházi ellátást.

MACE, MACE+ és ACM stabil dialízis-dependens CKD-s betegek ESA-kontrollos, ESA-konverziós csoportjánál

Stabil, DD-s, ESA-ról konvertált betegek kezelés során megfigyelt MACE, MACE+ és ACM elemzési eredményei 1,18, 1,03 és 1,23 HR értékeket mutattak, a HR-ek 95%-os CI-jének felső határa 1,38, 1,19 és 1,49 volt (lásd: 11. táblázat). A 12. táblázat eredményeinek értelmezése körültekintést igényel, mivel a roxadusztát-kezelésben részesített betegeket a vizsgálat kezdetekor átváltották ESA-ról, és az új kezelésre való áttéréssel járó esetleges kockázat - szemben a stabil Hb-szint melletti korábbi terápián maradással – befolyással lehet a megfigyelt eredményekre és így a kezelési hatások becsléseinek összehasonlítása nem állapítható meg megbízhatóan.

11. táblázat CV biztonságosság és mortalitás az ESA-kontrollos, ESA-korrektív, összevont elemzésben

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadusztát n = 1 594	ESA n = 1 594	Roxadusztát n = 1 594	ESA n = 1 594	Roxadusztát n = 1 594	ESA n = 1 594
Kezelés alatt						
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	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%-os CI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: bármely okból bekövetkező halálozás; az ACM a MACE/MACE+ kompozitja; CI: konfidenciaintervallum; ESA: eritropoézist serkentő gyógyszer; HR: relatív kockázat; IR: incidencia aránya (100 kockázati betegévenként); MACE: jelentős nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény (halál, nem halálos szívinfarktus és/vagy stroke); MACE+: jelentős nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény, beleértve az instabil angina és/vagy pangásos szívelégtelenség miatti kórházi ellátást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A roxadusztát plazmaexpozíciója (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület [AUC] és a maximális plazmakoncentrációk [C_{max}]) dózisarányos a javasolt terápiás dózistartományban. Heti háromszori adagolási rend mellett a roxadusztát-plazmakoncentráció dinamikus egyensúlyi állapotát érték el egy hét (3 dózis) után, minimális kumulációval. A roxadusztát farmakokinetikai tulajdonságai az idő előrehaladtával nem változnak.

Felszívódás

Maximális plazmakoncentráció (C_{max}) éhomi állapotban általában az adagolást követően 2 órával mérhető.

A roxadusztát étellel történő bevétele 25%-kal csökkentette a C_{max} értékét, de nem befolyásolta az éhomi állapotban értékelt AUC-t. Éppen ezért a roxadusztát bevehető étellel vagy anélkül (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A roxadusztát nagymértékben (körülbelül 99%-ban) kötődik a humán plazmafehérjékhez, főként az albuminhoz. A roxadusztát vér-plazma aránya 0,6. Az eloszlás látszólagos térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban 24 l.

Biotranszformáció

In vitro adatok alapján a roxadusztát a CYP2C8 és UGT1A9 enzimek, valamint a BCRP, OATP1B1, OAT1 és OAT3 szubsztátja. A roxadusztát nem szubsztátuma az OATP1B3 vagy P-gp

transzporternek. A roxadusztát elsősorban hidroxí-roxadusztáttá és roxadusztát-*O*-glükuroniddá metabolizálódik. Az emberi plazmában keringő fő vegyület a változatlan roxadusztát; az emberi plazmában keringő metabolitok egyikének mennyisége sem haladja meg a gyógyszerrel kapcsolatos összes anyag 10%-át, és nem észlelték humánspecifikus metabolitok jelenlétét.

Elimináció

A roxadusztát átlagos effektív felezési ideje ($t_{1/2}$) CKD-s betegeknél körülbelül 15 óra.

A roxadusztát teljes test clearance (CL/F) értéke nem dializált CKD-s betegek esetében 1,1 l/óra, dializált CKD-s betegek esetében pedig 1,4 l/óra. A roxadusztátot és annak metabolitjait a hemodialízis nem távolítja el jelentős mértékben.

Radioaktívan jelölt roxadusztát egészséges alanyoknál történő orális alkalmazása során a radioaktivitás visszanyerése átlagosan 96%-os volt (50% székletben, 46% vizeletben). Székletben a dózis 28%-a változatlan roxadusztátként választódott ki. Vizeletben a dózis kevesebb, mint 2%-a választódott ki változatlan roxadusztátként.

Különleges betegcsoportok

Kor, nem, testtömeg és rassz hatása

CKD-vel összefüggő anaemiában szenvedő betegeknél nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a roxadusztát farmakokinetikai tulajdonságaiban a kor (≥ 18), nem, rassz, testtömeg, vesefunkció (eGFR) vagy dialízis-státusz tekintetében.

Hemodialízis

Dialízis-dependens CKD-s betegeknél nem figyeltek meg jellegzetes különbségeket a farmakokinetikai paraméterek értékében a roxadusztát hemodialízis előtt 2 órával vagy azt követően 1 órával történő alkalmazása esetében. A dialízis a roxadusztát esetében elhanyagolható teljes clearance útvonal.

Májkárosodás

A roxadusztát egyszeri 100 mg-os dózisát követően a roxadusztát AUC átlagértéke 23%-kal magasabb, míg a C_{max} átlagértéke 16%-kal alacsonyabb volt azon betegek esetében, akiknél normál vesefunkció mellett közepes mértékű (Child-Pugh B stádium) májkárosodás volt jelen, mint azoknál, akiknél normál máj- és vesefunkció állt fent. Az egészséges betegekkkel összehasonlítva a roxadusztát kötetlen AUC_{inf} értékének megemelkedését (+70%) figyelték meg azoknál a betegeknél, akiknél normál vesefunkció mellett közepes mértékű (Child-Pugh B stádium) májkárosodás volt jelen.

A roxadusztát farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Gyógyszerek közötti kölcsönhatások

In vitro adatok alapján a roxadusztát a CYP2C8, BCRP, OATP1B1 és OAT3 inhibitora (lásd a 4.5 pontban). A roziglitazon (mérsékelten szenzitív CYP2C8-szubsztrát) farmakokinetikáját nem befolyásolta a roxadusztát párhuzamos alkalmazása. Előfordulhat, hogy a roxadusztát inhibitora a bélrendszeri UGT1A1-enzimnek, de a hepatikus UGT1A1-enzimnek nem. Klinikailag releváns koncentráció mellett nem volt megfigyelhető más CYP metabolizáló enzimek vagy transzporterek inhibíciója, illetőleg a CYP enzimek indukciója. Az orális adszorptív szénnek vagy omeprazolnak nincs klinikailag jelentős hatása a roxadusztát farmakokinetikájára. A klopidozgrellal nincs hatással a CKD-s betegek roxadusztát-expozíciójára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok

A Sprague-Dawley vagy Fisher patkányokkal végzett 26 hetes, ismételt szakaszos dóziszvizsgálatban a roxadusztát esetében javasolt maximális humán dózis (*Maximum Recommended Human Dose - MRHD*) melletti teljes AUC körülbelül 4–6-szorosa hisztopatológiai elváltozásokat eredményezett, többek között aorticus és antrioventricularis billentyűket (A-V) érintő vasculopathiákat. Ezek az elváltozások a vizsgálat befejezésekor túlélő állatoknál és a vizsgálatot moribund állapot miatt idő előtt

befejező állatoknál egyaránt jelen voltak. Továbbá az elváltozások nem voltak teljesen visszafordíthatók, mivel a 30 napos regenerációs időszakot követően is jelen voltak az állatoknál.

Egészséges állatokkal végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban excesszív eritropoézist eredményező szélsőséges farmakológiai hatásokat figyeltek meg.

Hematológiai változásokat, úgymint a keringő trombociták számának csökkenését, illetőleg az aktivált parciális tromboplastinidő és a protrombinidő növekedését figyelték meg patkányoknál az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 2-szeresétől. Vérrögök képződését figyelték meg a csontvelőben (patkányoknál az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 7-szeres szisztémás expozíciója esetében), a vesében (patkányoknál az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 5–6-szoros szisztémás expozíciója esetében), a tüdőben (patkányoknál az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 8-szorosának, közönséges makákóknál 2-szeres szisztémás expozíciója esetében) és a szívben (patkányoknál az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 4–6-szoros szisztémás expozíciója esetében).

Biztonságosság az agy tekintetében

A Sprague–Dawley patkányokkal végzett 26 hetes, ismételt szakaszos dózisvizsgálatban egy állatnál, az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 6-szorosa esetén agyi nekrozisként és gliózisként azonosított hisztológiai elváltozásokat mutattak ki. Azonos ideig kezelt Fisher patkányok esetében az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 3–5-szörösénél mintegy négy állatnál mutattak ki agyi/hippokampális nekrozist.

Roxadusztátot 22–52 hétig szakaszosan kapó közönséges makákóknál nem mutattak ki ilyen elváltozásokat az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 2-szeresének szisztémás expozíciója esetében.

Karcinogenitás és mutagenitás

A roxadusztát esetében az *in vitro* végzett Ames mutagenitási teszt, a humán perifériás vér limfocitákon *in vitro* végzett kromoszóma-aberrációs teszt és az egerekben *in vivo* végzett mikronukleusz vizsgálat negatív eredményt hozott a humánekvivalens dózisnak megfelelő MRHD 40-szeresének alkalmazása mellett.

Az egerekkel és patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatokban az állatoknál a heti háromszori klinikai adagolási rendnek megfelelően alkalmazták a roxadusztátot. A roxadusztát rágsálóknál jellemző gyors clearance-e miatt a szisztémás expozíció nem volt folyamatos az adagolási időszakban. Ezt figyelembe véve a lehetséges nemkívánt karcinogén hatások alábecsültek lehetnek.

Az egerekkel végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban a bronchoalveolaris tüdőcarcinoma incidenciájának jelentős emelkedését figyelték meg az alacsony és magas dózisú csoportokban (az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 1-szeres, illetőleg 3-szoros szisztémás expozíciója esetében). A szubkután fibroszarkóma incidenciájának jelentős emelkedését figyelték meg nőstény egyedeknél a magas dózisú csoportban (az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 3-szoros szisztémás expozíciója esetében).

A patkányokkal végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban az emlőmirigy-adenóma incidenciájának jelentős emelkedését figyelték meg a közepes dózisú csoportokban (az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 1-szeres szisztémás expozíciója esetében). Az elváltozás azonban nem állt összefüggésben a dózissal, és ennek a daganattípusnak az incidenciája alacsonyabb volt a vizsgált legmagasabb dózis mellett (az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 2-szeres szisztémás expozíciója esetében), így nem tekintették a vizsgálati anyaggal kapcsolatosnak.

Az egerekkel és patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatokban észlelt elváltozásokhoz hasonlóakat nem figyeltek meg klinikai vizsgálatokban.

Reprodukciós és fejlődéscitotoxicitás

A roxadusztát nem volt hatással a párzásra, illetve a termékenységre a humán expozíció szerinti MRHD melletti teljes AUC körülbelül 4-szeresével kezelt hím és nőstény patkányoknál. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) mellett azonban az epididimis és a (szekréciós) szeminaális vezikulák

súlyának csökkenését figyelték meg a hím termékenységet érintő hatás nélkül. A hím reprodukciós szerveket érintő elváltozások esetében a NOEL (*No Observable Effect Level*) 1,6-szeres MRHD volt. Ilyen dózisszint mellett a kontroll állatokkal összehasonlítva a nőtény patkányegyedeknél megnövekedett a nem viábilis embriók és a beágyazódást követő vetélések száma.

A patkányokkal és nyulakkal végzett reprodukciós és fejlődéstudatási vizsgálatok eredményei a magzat vagy kölyök átlagos testtömegének csökkenését, a méhlepény átlagméretének növekedését, abortuszt és elhalást igazoltak.

Vemhes Sprague-Dawley patkányoknál a beágyazódástól a kemény szájpád záródásáig (7-17. gesztációs nap) naponta adagolt roxadusztát mellett csökkent magzati testtömeget és a szkeletális eltérések számának megnövekedését figyelték meg az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 6-szorosa esetében. A roxadusztát nem volt hatással a beágyazódást követő magzati túlélésre.

Vemhes új-zélandi nyulaknál a 7. és a 19. gesztációs nap között naponta adagoltak roxadusztátot, majd a 29. gesztációs napon császármetszést hajtottak végre. A roxadusztát MRHD melletti teljes AUC körülbelül 3-szoros szisztémás expozíciójánál nem okozott embrionális-magzati elváltozásokat. Azonban az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 1-szerese egy nőtény nyúlnál, az MRHD melletti teljes AUC körülbelül 3-szorosa pedig két nőtény nyúlnál okozott vetélést; az abortáló nőtények vékony testfelépítésűek voltak.

A Sprague-Dawley patkányokkal végzett perinatális/posztnatális fejlődéstudatban a vemhes nőtényeknek roxadusztátot adagoltak a 7. gesztációs naptól a 20. laktációs napig. A laktációs időszakban az MRHD melletti teljes C_{max} körülbelül 2-szeresét kapó anyaállatok kölykeinél magas mortalitási arányt figyeltek meg az elválasztás előtti időszakban, és elválasztáskor leölték őket. Azon anyaállatok kölykeinél, akiknél a roxadusztát alkalmazása a humán expozíció szerinti MRHD körülbelül 3-szoros szisztémás expozíciót jelentett, jelentős csökkenést figyeltek meg a születést követő 21 napos túlélés arányában (laktációs index) a kontrollalmok kölykeihez képest.

Keresztezett vizsgálat során a patkánykölykök életképességére való hatások a legkifejezettebbek azon kölyköknél voltak, akik csak posztnatálisan részesültek expozícióban, a születésig expozícióban részesülő kölykök életképességére pedig alacsonyabb volt, mint az expozícióban nem részesülő kölykök esetében.

A keresztezett vizsgálatban, ahol az expozícióban nem részesülő patkánykölyköket roxadusztáttal kezelt (az MRHD körülbelül 2-szeresével egyenlő humán ekvivalens dózis) anyaállatokkal keresztezték, a roxadusztát jelen volt a kölykök plazmájában, ami a gyógyszer anyatejen keresztül átvitelére utal. Ezen anyaállatok tejében roxadusztát jelenlétét mutatták ki. A roxadusztátot tartalmazó anyatejnek kitett kölyköknél a túlélési arány alacsonyabb volt (85,1%), mint a nem kezelt anyaállatok nem kezelt anyaállatokkal laktáció szempontjából történő keresztezéséből született kölyköknél (98,5%-os túlélés). A laktációs időszakban roxadusztát expozíciónak kitett túlélő kölykök átlag testtömege szintén alacsonyabb volt, mint a kontrollalom kölykei (*in utero* expozíció nélkül – anyatejes expozíció nélkül).

Kardiovaszkuláris biztonságosság

Egy kardiovaszkuláris biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a szívfrekvencia emelkedését mutatták ki majmokban 100 mg/ttkg egyszeri roxadusztát dózist követően. A hERG-re, illetve az EKG-re nem volt hatással. Patkányokkal végzett további biztonságossági farmakológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a roxadusztát csökkentette a teljes perifériás rezisztenciát, amit a szívfrekvencia reflexes emelkedése követett az MRHD körülbelül 6-szoros expozíciója esetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz (E460 (i))
nátrium-karboxi-metil-cellulóz (E468)
povidon (E1201)
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)
talkum (E553b)
macrogol (E1521)
alluravörös AC (E129)
titán-dioxid (E171)
lecitin (szója) (E322)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozokban.
Csomagolási egységek: 12 × 1 és 36 × 1 filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

12 × 1 filmtabletta

EU/1/21/1574/001 – 005

36 × 1 filmtabletta

EU/1/21/1574/006 – 010

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. augusztus 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 20 mg filmtabletta
roxadusztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg roxadusztát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt, szójalecitint és alluravörös AC-t (E129) tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

12 × 1 filmtabletta
36 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rágha szét, törje el vagy zúzza össze a tablettákat!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1574/001 12 filmtabletta
EU/1/21/1574/006 36 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

evrenzo 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 20 mg tabletta
roxadustat

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 50 mg filmtabletta

roxadusztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg roxadusztát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt, szójalecitint és alluravörös AC-t (E129) tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

12 × 1 filmtabletta

36 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rágja szét, törje el vagy zúzza össze a tablettákat!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1574/002 12 filmdoboz
EU/1/21/1574/007 36 filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

evrenzo 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítója 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 50 mg tableta

roxadustat

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 70 mg filmtabletta

roxadusztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

70 mg roxadusztát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt, szójalecitint és alluravörös AC-t (E129) tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

12 × 1 filmtabletta

36 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rágja szét, törje el vagy zúzza össze a tablettákat!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1574/003 12 filmtabletta
EU/1/21/1574/008 36 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

evrenzo 70 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 70 mg tabletta

roxadustat

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 100 mg filmdoboz

roxadusztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg roxadusztát filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt, szójalecitint és alluravörös AC-t (E129) tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

12 × 1 filmdoboz

12 × 1 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rágha szét, törje el vagy zúzza össze a tablettákat!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1574/004 12 filmtabletta
EU/1/21/1574/009 36 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

evrenzo 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 100 mg tabletta
roxadustat

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 150 mg filmdoboz

roxadusztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg roxadusztát filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt, szójalecitint és alluravörös AC-t (E129) tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

12 × 1 filmdoboz

36 × 1 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rágha szét, törje el vagy zúzza össze a tablettákat!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1574/005 12 filmdoboz
EU/1/21/1574/010 36 filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

evrenzo 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítója 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrenzo 150 mg tableta

roxadustat

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Evrenzo 20 mg filmtabletta
Evrenzo 50 mg filmtabletta
Evrenzo 70 mg filmtabletta
Evrenzo 100 mg filmtabletta
Evrenzo 150 mg filmtabletta

roxadusztát

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Evrenzo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Evrenzo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Evrenzo filmtablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Evrenzo filmtablettát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Evrenzo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Evrenzo?

Az Evrenzo olyan gyógyszer, amely növeli a vörösvértestek számát és a hemoglobin szintjét a vérben. A készítmény hatóanyaga a roxadusztát.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Evrenzo?

Az Evrenzo krónikus vesebetegségben szenvedő betegek esetén jelentkező tünetekkel együttjáró anémia (vérszegénység) kezelésére szolgál felnőtteknél. Anémia az, amikor a vérben túl kevés vörösvértest található, és a hemoglobinszintje túl alacsony. Ennek eredményeképp előfordulhat, hogy teste nem jut elegendő oxigénhez. Az anémia olyan tüneteket okozhat, mint fáradtság, gyengeség vagy légszomj.

Hogyan működik az Evrenzo?

A roxadusztát, az Evrenzo hatóanyaga megnöveli az úgynevezett HIF szintjét, ami egy olyan anyag a testben, amely alacsony oxigénszint esetén fokozza a vörösvértestek termelődését. A HIF szintjének növelésével a gyógyszer fokozza a vörösvértestek termelődését, és növeli a hemoglobin (a vörösvértestek oxigénszállító fehérjéje) szintjét. Ezzel javul a teste oxigénellátása, és csökkenhetnek az anémia tünetei.

2. Tudnivalók az Evrenzo szedése előtt

Ne szedje az Evrenzo filmtablettát

- ha allergiás a földimogyoróra vagy a szójára, ne szedje ezt a gyógyszert. Az Evrenzo szójaecitint tartalmaz;
- ha allergiás a roxadusztátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha több mint 6 hónapos terhes (a terhesség korai fázisában is javasolt kerülni ennek a gyógyszernek a szedését – lásd a terhességről szóló részt);
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Evrenzo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha epilepsziás vagy valaha előfordultak Önnél görcsök vagy rángógörcs;
- ha fertőzésre utaló jelei és tünetei vannak, ami lehet többek között láz, izzadás vagy hidegrázás, torokfájás, orrfolyás, légszomj, gyengeségérzet, zavartság, köhögés, hányás, hasmenés vagy gyomorfájdalom, vizeletürítéskor jelentkező égő érzés, vörös vagy fájó bőr vagy fekélyek a testén;
- ha májbetegségben szenved.

A krónikus vesebetegség és az anémia növelheti a szív- és érrendszeri események és a halálozás kockázatát. Az anémia kezelése nagyon fontos. Kezelőorvosa folyamatosan nyomon fogja követni a hemoglobinszintjét, és ez alapján határozza meg Ön kezelési rendjét, mivel az anémiára adott kezelés, illetve az anémia kezelések közötti váltás negatívan befolyásolhatja a szív- és érrendszer egészségét.

Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha vérrög képződik:
 1. a lábán lévő vénákban (mélyvénás trombózis - MVT), melynek jele lehet többek között a láb fájdalma és/vagy duzzanata, görcsölés vagy melegségérzet az érintett lábban;
 2. a tüdejében (pulmonális embólia - PE), melynek jele lehet többek között a hirtelen kialakuló légszomj, mellkasfájdalom (légzéskor jellemzően rosszabbodik), szorongás érzése, szédülés, kábultság vagy ájulás; szívdobogásérzés, köhögés (olykor véres);
 3. a hemodialízis (testen kívül zajló vértisztítási eljárás) helyén (AV összeköttetés-fisztula/érgraft-helyén kialakuló trombózis - VAT), ami akadályozza annak megfelelő működését; jele lehet többek között a vérnyerési hely körüli bőr duzzanata, vörössége, megkeményedése vagy megvastagodása, a hemodialízis hozzáférési hely nedvedzése, valamint a hemodialízis helyén jellemzően érzett pulzálás („vibrálás”) elmaradása;
- ha görcsroham van (görcsök vagy rángógörcs), vagy görcsroham kialakulására utaló potenciális jeleket észlel, úgymint fejfájás, ingerlékenység, félelem, zavartság vagy szokatlan érzések;
- ha fertőzésre utaló jelei és tünetei vannak, ami lehet többek között láz, izzadás vagy hidegrázás, torokfájás, orrfolyás, légszomj, gyengeségérzet vagy ájulás, zavartság, köhögés, hányás, hasmenés vagy gyomorfájdalom, vizeletürítéskor jelentkező égő érzés, vörös vagy fájó bőr vagy fekélyek a testén;
- ha az agyvérzés (sztrók) jeleit és tüneteit észleli, amelyek közé tartozik az arc, a kar vagy a láb hirtelen gyengesége vagy zsibbadása, különösen a test egyik oldalán, hirtelen zavartság, beszéd- vagy értési zavar, egyik vagy mindkét szemnél jelentkező hirtelen látászavar, erős fejfájás, eszméletvesztés vagy ájulás, rohamok (rohamos epizódok), koordinációs zavarok, egyensúlyvesztés.

A helytelen alkalmazás a vörsejtek számának növekedéséhez, következésképpen pedig a vér besűrűsödéséhez vezet. Ez a szívet vagy a vérereket érintő életveszélyes problémákat okozhat.

Gyermekek és serdülők

Az Evrenzo nem adható 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek, mert nem áll rendelkezésre elegendő információ az ebben a korcsoportban való alkalmazásról.

Egyéb gyógyszerek és az Evrenzo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az Evrenzo befolyásolhatja ezen gyógyszerek hatását, vagy ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az Evrenzo hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedte vagy szedi:

- a vér foszfátszintjét csökkentő gyógyszereket (úgynevezett foszfátkötők) vagy egyéb olyan gyógyszereket vagy étrend-kiegészítőket, amelyek kalciumot, vasat, magnéziumot vagy alumíniumot (más néven több vegyértékű kationokat) tartalmaznak, úgymint szevelamer-karbonát vagy kalcium-acetát alapú készítmények. Az Evrenzo-t az ilyen gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők bevétele után legalább egy óra elteltével vegye be. Ellenkező esetben a roxadusztát nem fog megfelelően felszívódni;
- probenecid nevű, köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszert;
- a koleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszereket, úgymint szimvasztatint, atorvasztatint vagy rozuvasztatint (más néven „sztatinok”), vagy gemfibrozilt;
- az anémia kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszereket, például eritropoézist serkentő gyógyszereket (ESA-k).

Ha Ön rendszeresen szedi ezek bármelyikét, orvosa megváltoztathatja azt, és más gyógyszert írhat fel az Evrenzo alkalmazásának idejére.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes, fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával.

Az Evrenzo árthat a magzatnak, így a terhesség első 6 hónapjában az alkalmazása nem javasolt, az utolsó 3 hónapban pedig semmilyen körülmények között nem alkalmazható. Az Evrenzo filmtablettát szedő fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az Evrenzo utolsó adagját követően legalább további egy hétig. Amennyiben hormonális fogamzásgátlót használ, úgynevezett barrier elven alapuló módszert, például óvszert vagy pesszáriumot is alkalmaznia kell.

Ne szoptasson az Evrenzo alkalmazásának ideje alatt. Nem ismert, hogy az Evrenzo kiválasztódik-e az anyatejbe, és árthat-e a gyermekének.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeire. Mellékhatásként görcsrohamok jelentkezhetnek (lásd 4. pont).

Az Evrenzo laktózt, szójalecitint és alluravörös AC-t tartalmaz

Az Evrenzo cukrot (laktózt), nyomokban földimogyorót és szóját (sojalecitint) és azoszínezéket (alluravörös AC-t) tartalmaz. Ha a kezelőorvosa arról tájékoztatta, hogy bizonyos cukrokra érzékeny vagy földimogyoróval, szójával vagy azoszínezékekkel szembeni allergiája van, a gyógyszer alkalmazása előtt vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

3. Hogyan kell szedni az Evrenzo filmtablettát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy milyen adagban kell szednie az Evrenzo filmtablettát.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a hemoglobinszintjét, és az alapján növelni vagy csökkenteni fogja az adagot.

Az Evrenzo szájon át alkalmazandó tablettá.

Az Evrenzo szedése

- Vegye be az Evrenzo adagot heti három alkalommal, kivéve, ha kezelőorvosa másként írja elő.
- Soha ne vegye be az Evrenzo tablettákat két egymást követő napon.
- Az Evrenzo tablettákat mindig a hét ugyanazon három napján vegye be.
- Az Evrenzo bevehető étkezéssel vagy étkezéstől függetlenül.
- A tablettákat egyben kell lenyelni.
- Ne rágja szét, törje el vagy zúzza össze a tablettákat.

Az Evrenzo bevétele a vér foszfátszintjét csökkentő gyógyszerek (úgynevezett foszfátkötők) vagy egyéb, kalciumot, vasat, magnéziumot vagy alumíniumot (másnéven több vegyértékű kationokat) tartalmazó gyógyszerek vagy étrend-kiegészítők bevétele után legalább 1 óra elteltével történjen.

Adagolási rend

Heti háromszori adagolási rend

Az Evrenzo négy hétre elegendő (12 tablettás), négy sorra osztott buborécsomagolásban áll rendelkezésre. Minden egyes sorban egy heti gyógyszeradag (3 tablettá) található. Az egyes hetek esetében mindig ugyanabból a sorból vegye be a tablettákat.

Az adagolási tartomány 20 mg és maximum 400 mg közötti, heti háromszor alkalmazva.

Eltérő adagolási gyakoriság

Különleges esetekben (a hemoglobinszint alapján) orvosa dönthet út, hogy Evrenzo adagját heti kétszeri 20 mg-ra csökkenti. Ebben az esetben kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy a hét mely napjain kell bevennie az adagját.

Egynél több tablettá szükséges egy adag beviteléhez

Az esetek többségében havonta egy buborécsomagolást kell beszereznie. Ha a havi adagja egynél több buborécsomagolásnyi gyógyszer beszerezését követeli meg, akkor adagolási naponként egy tablettát kell bevennie minden egyes buborécsomagolásból. Kezelőorvosa elmagyarázza Önnek, hogy mikor és hány tablettát kell bevennie.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a hemoglobinszintjét, és ha az túl magas, ideiglenesen leállíthatja a kezelést. Ne kezdje újra a kezelést addig, amíg kezelőorvosa nem utasítja rá. Kezelőorvosa el fogja mondani, hogy mekkora adagot vegyen be az Evrenzo készítményből, és mikor kezdje újra a szedését.

Ha az előírtnál több Evrenzo filmtablettát vett be

Ha az előírtnál több filmtablettát vagy nagyobb adagot vett be, azonnal vegye fel a kapcsolatot orvosával!

Ha elfelejtette bevenni az Evrenzo filmtablettát

- Soha ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.
- Ha a következő tervezett adagig 24 óránál (1 napnál) több idő van hátra, vegye be minél előbb a kimaradt adagot, majd folytassa a következő adag következő adagolási napon való bevitelével.
- Ha a következő tervezett adagig 24 óránál (1 napnál) kevesebb idő van hátra, hagyja ki a kimaradt adagot, és csak a következő adagolási napon esedékes következő adagot vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja az Evrenzo szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, kivéve, ha kezelőorvosa utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatások némelyike súlyos lehet. Azonnal vegye fel a kapcsolatot orvosával, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

- vérrög a lábán lévő vénákban (mélyvénás trombózis - MVT) (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet);
- vérrög a tüdejében (pulmonális embólia) (100-ból legfeljebb 1 embert érinthet);
- vérrög a hemodialízis helyén (AV összeköttetés-fisztula/érgraft-helyén kialakuló trombózis - VAT), ami akadályozza annak megfelelő működését, ha a hemodialízis fisztulán vagy grafton keresztül történik (10-ből több, mint 1 embert érinthet);
- mással nem magyarázható véraláfutások vagy a bőrön megjelenő kis piros foltokból álló kiütések (úgynevezett petechiák), elhúzódó vérzés a bőrön lévő vágásokból, vérzés az ínyből vagy az orrból, vér a vizeletben vagy a székletben, vérzés a szemfehérjében (alacsony vérlemezkeszint, trombocitopénia) (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet);
- görcsrohamok és görcsrohamokra (görcsökre vagy rángógörcsökre) utaló jelek (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet);
- szepszis, egy súlyos vagy ritka esetekben életveszélyes fertőzés (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet);
- a test bőrfelületének nagy részét érintő bőrpír és hámlás, amit viszketés vagy fájdalom kísérhet (generalizált hámló bőrgyulladás, exfoliatív dermatitisz) (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több, mint 1 embert érinthet)

- kálium megnövekedett szintje
- magas vérnyomás (hipertónia)
- émelygés (hányinger)
- hasmenés
- folyadékvisszatartás következtében kialakuló végtagduzzanat (perifériás ödéma)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet)

- alvási nehézség (inszomnia)
- fejfájás
- hányás
- székrekedés
- alacsony vérlemezkeszint (trombocitopénia)

Nem gyakori (100 emberből legfeljebb 1 embert érinthet)

- megnövekedett bilirubinszint az Ön vérében

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a pajzsmirigy csökkent működése
- megemelkedett rézsint a vérben

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Evrenzo filmtablettát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Evrenzo?

Evrenzo 20 mg:

- A készítmény hatóanyaga a roxadusztát. 20 mg roxadusztátot tartalmaz filmtablettánként.

Evrenzo 50 mg:

- A készítmény hatóanyaga a roxadusztát. 50 mg roxadusztátot tartalmaz filmtablettánként.

Evrenzo 70 mg:

- A készítmény hatóanyaga a roxadusztát. 70 mg roxadusztátot tartalmaz filmtablettánként.

Evrenzo 100 mg:

- A készítmény hatóanyaga a roxadusztát. 100 mg roxadusztátot tartalmaz filmtablettánként.

Evrenzo 150 mg:

- A készítmény hatóanyaga a roxadusztát. 150 mg roxadusztátot tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (E460), nátrium-karboxi-metil-cellulóz (E468), povidon (E1201), magnézium-sztearát (E470b).
- filmbevonat: poli(vinil-alkohol) (E1203), talkum (E553b), macrogol (E1521), alluravörös AC (E129), titán-dioxid (E171), lecitin (szója) (E322).

Milyen az Evrenzo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Evrenzo 20 mg vörös színű, ovális, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „20” alakú bemélyedéssel.

Az Evrenzo 50 mg vörös színű, ovális, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „50” alakú bemélyedéssel.

Az Evrenzo 70 mg vörös színű, kerek, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „70” alakú bemélyedéssel.

Az Evrenzo 100 mg vörös színű, ovális, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „100” alakú bemélyedéssel.

Az Evrenzo 150 mg vörös színű, mandula alakú, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „150” alakú bemélyedéssel.

Az Evrenzo PVC/alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban érhető el, 12 × 1 filmtablettát vagy 36 × 1 filmtablettát tartalmazó dobozokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelési egység kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a roxadusztátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a thrombocytopenia-ra vonatkozó, klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból, szoros időbeli összefüggést mutató spontán jelentésekből származó adatokat, a pozitív de-challenge-et és/vagy re-challenge-t, és a feltételezhető hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy a roxadusztát és a thrombocytopenia közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a roxadusztátot tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A roxadusztátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a roxadusztát hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.