

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Evrenzo 20 mg compresse rivestite con film
Evrenzo 50 mg compresse rivestite con film
Evrenzo 70 mg compresse rivestite con film
Evrenzo 100 mg compresse rivestite con film
Evrenzo 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Evrenzo 20 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 20 mg di roxadustat.

Evrenzo 50 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 50 mg di roxadustat.

Evrenzo 70 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 70 mg di roxadustat.

Evrenzo 100 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 100 mg di roxadustat.

Evrenzo 150 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 150 mg di roxadustat.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 40,5 mg di lattosio, 0,9 mg di lacca di alluminio rosso allura AC e 0,21 mg di lecitina di soia.

Ogni compressa rivestita con film da 50 mg contiene 101,2 mg di lattosio, 1,7 mg di lacca di alluminio rosso allura AC e 0,39 mg di lecitina di soia.

Ogni compressa rivestita con film da 70 mg contiene 141,6 mg di lattosio, 2,1 mg di lacca di alluminio rosso allura AC e 0,47 mg di lecitina di soia.

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 202,4 mg di lattosio, 2,8 mg di lacca di alluminio rosso allura AC e 0,63 mg di lecitina di soia.

Ogni compressa rivestita con film da 150 mg contiene 303,5 mg di lattosio, 3,7 mg di lacca di alluminio rosso allura AC e 0,84 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compresse).

Evrenzo 20 mg compresse
Compresse ovali (circa 8 mm × 4 mm) di colore rosso con inciso "20" su un lato.

Evrenzo 50 mg compresse
Compresse ovali (circa 11 mm × 6 mm) di colore rosso con inciso "50" su un lato.

Evrenzo 70 mg compresse

Comprese rotonde (circa 9 mm) di colore rosso con inciso “70” su un lato.

Evrenzo 100 mg compresse

Comprese ovali (circa 14 mm × 7 mm) di colore rosso con inciso “100” su un lato.

Evrenzo 150 mg compresse

Comprese a forma di mandorla (circa 14 mm × 9 mm) di colore rosso con inciso “150” su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Evrenzo è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con roxadustat deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione dell'anemia. Prima di iniziare la terapia con Evrenzo e quando si decide di aumentare la dose si devono valutare tutte le altre cause di anemia.

I sintomi e le conseguenze dell'anemia possono variare con l'età, il sesso e l'impatto generale della malattia; è necessaria una valutazione medica del decorso clinico e della condizione del singolo paziente. Oltre alla presenza di sintomi di anemia, nella valutazione del decorso clinico e della condizione del singolo paziente potrebbero essere rilevanti criteri quali la velocità di riduzione della concentrazione di emoglobina (Hb), la precedente risposta a una terapia a base di ferro e l'eventuale necessità di una trasfusione di eritrociti (RBC).

Posologia

La dose appropriata di roxadustat deve essere assunta per via orale tre volte alla settimana e non in giorni consecutivi.

La dose deve essere personalizzata per raggiungere e mantenere i livelli desiderati di Hb di 10-12 g/dL, come descritto di seguito.

Il trattamento con roxadustat non deve essere continuato oltre le 24 settimane di terapia se non si ottiene un aumento clinicamente significativo dei livelli di Hb. Prima di riprendere la somministrazione di Evrenzo, è necessario indagare e trattare le cause alternative di una risposta inadeguata.

Dose iniziale all'avvio del trattamento

Prima di iniziare il trattamento devono essere assicurate adeguate riserve di ferro.

Pazienti non attualmente in trattamento con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA)

Per i pazienti che iniziano il trattamento per l'anemia non precedentemente trattati con un ESA, la dose iniziale raccomandata di roxadustat è di 70 mg tre volte alla settimana nei soggetti di peso inferiore a 100 kg e di 100 mg tre volte alla settimana nei soggetti di peso pari o superiore a 100 kg.

Pazienti che passano da un ESA a roxadustat

I pazienti attualmente in trattamento con un ESA possono passare a roxadustat. Tuttavia, la conversione di pazienti in dialisi altrimenti stabili grazie al trattamento con un ESA deve essere presa in considerazione solo in presenza di un valido motivo clinico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La conversione di pazienti non in dialisi altrimenti stabili grazie al trattamento con un ESA non è stata studiata. La decisione di trattare questi pazienti con roxadustat deve essere basata sul rapporto beneficio-rischio di ogni singolo paziente.

La dose iniziale raccomandata di roxadustat è basata sulla dose media prescritta dell'ESA nelle 4 settimane precedenti la conversione (vedere Tabella 1). La prima dose di roxadustat deve sostituire la dose successiva programmata dell'ESA attuale.

Tabella 1. Dosi iniziali di roxadustat da assumere tre volte alla settimana nei pazienti che passano da un ESA a roxadustat

Dose di darbepoetina alfa endovenosa o sottocutanea (microgrammi/settimana)	Dose di epoetina endovenosa o sottocutanea (UI/settimana)	Dose di metossipolietylenglicole-epoetina beta endovenosa o sottocutanea (microgrammi/mese)	Dose di roxadustat (milligrammi tre volte alla settimana)
Meno di 25	Meno di 5 000	Meno di 80	70
Da 25 a meno di 40	Da 5000 fino a 8000	Da 80 fino a 120 inclusi	100
Da 40 fino a 80 inclusi	Da più di 8000 fino a 16000 incluse	Da più di 120 fino a 200 inclusi	150
Più di 80	Più di 16000	Più di 200	200

ESA: agente stimolante l'eritropoiesi

Aggiustamento della dose e monitoraggio dell'Hb

La dose di mantenimento personalizzata è compresa tra 20 mg e 400 mg tre volte alla settimana (vedere paragrafo *dose massima raccomandata*). I livelli di Hb devono essere monitorati ogni due settimane fino al raggiungimento e alla stabilizzazione del livello desiderato di Hb di 10-12 g/dL, e successivamente ogni 4 settimane, o come clinicamente indicato.

La dose di roxadustat può essere aggiustata gradualmente verso l'alto o verso il basso rispetto alla dose iniziale a partire da 4 settimane dopo l'inizio del trattamento, e successivamente ogni 4 settimane, fatta eccezione per l'eventualità in cui l'Hb aumenti di più di 2 g/dL, nel qual caso la dose dovrà essere ridotta immediatamente di un livello. Quando si aggiusta la dose di roxadustat, tenere conto del livello attuale di Hb e della recente velocità di variazione del livello di Hb nelle ultime 4 settimane, e seguire i livelli di aggiustamento della dose secondo l'algoritmo di aggiustamento della dose descritto nella Tabella 2.

Gli aggiustamenti graduali della dose verso l'alto o verso il basso devono seguire la sequenza delle dosi disponibili:
20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (solo per i pazienti con MRC in dialisi).

Tabella 2. Regole di aggiustamento della dose

Variazione dell'Hb nelle precedenti 4 settimane¹	Livello attuale di Hb (g/dL):			
	Inferiore a 10,5	Da 10,5 a 11,9	Da 12,0 a 12,9	13,0 o superiore
Variazione del valore superiore a +1,0 g/dL	Nessuna variazione	Ridurre la dose di un livello	Ridurre la dose di un livello	Sospendere la somministrazione, monitorare il livello di Hb e riprendere la somministrazione quando l'Hb è
Variazione del valore compreso tra -1,0 e +1,0 g/dL	Aumentare la dose di un livello	Nessuna variazione	Ridurre la dose di un livello	

Variazione dell'Hb nelle precedenti 4 settimane ¹	Livello attuale di Hb (g/dL):			
	Inferiore a 10,5	Da 10,5 a 11,9	Da 12,0 a 12,9	13,0 o superiore
Variazione del valore inferiore a -1,0 g/dL	Aumentare la dose di un livello	Aumentare la dose di un livello	Nessuna variazione	inferiore a 12,0 g/dL, a una dose ridotta di due livelli

La dose di roxadustat non deve essere aggiustata con una frequenza superiore a una volta ogni 4 settimane, fatta eccezione per l'eventualità in cui l'Hb aumenti di più di 2 g/dL in qualsiasi momento in un periodo di 4 settimane, nel qual caso la dose deve essere ridotta immediatamente di un livello.

¹Variazione dell'emoglobina (Hb) nelle ultime 4 settimane = (valore attuale di Hb) – (valore precedente di Hb ottenuto 4 settimane prima).

Se dovesse essere necessaria un'ulteriore riduzione della dose in un paziente che assume già la dose minima (20 mg tre volte alla settimana), non ridurre la dose da 20 mg spezzando la compressa, ma diminuire la frequenza di somministrazione a due volte alla settimana. Se dovesse essere necessaria un'ulteriore riduzione della dose, la frequenza di somministrazione può essere ulteriormente diminuita a una volta alla settimana.

Dose di mantenimento

Dopo la stabilizzazione ai livelli desiderati di Hb compresi tra 10 e 12 g/dL, è necessario continuare a monitorare regolarmente i livelli di Hb e a seguire le regole di aggiustamento della dose (vedere Tabella 2).

Pazienti che iniziano la dialisi mentre sono in trattamento con roxadustat

Non è necessario alcun particolare aggiustamento della dose per i pazienti con MRC che iniziano la dialisi mentre sono in trattamento con roxadustat. Si devono seguire le normali regole di aggiustamento della dose (vedere Tabella 2).

Trattamento concomitante di roxadustat con induttori o inibitori

Quando si inizia o si interrompe il trattamento concomitante con forti inibitori (ad es. gemfibrozil) o induttori (ad es. rifampicina) del CYP2C8, oppure con inibitori (ad es. probenecid) di UGT1A9: devono essere monitorati periodicamente i livelli di Hb e seguite le regole di aggiustamento della dose (vedere Tabella 2; vedere anche paragrafi 4.5 e 5.2).

Dose massima raccomandata

I pazienti non in dialisi non devono superare una dose di roxadustat di 3 mg/kg di peso corporeo o 300 mg tre volte alla settimana, a seconda di quale sia quella più bassa.

I pazienti in dialisi non devono superare una dose di roxadustat di 3 mg/kg di peso corporeo o 400 mg tre volte alla settimana, a seconda di quale sia quella più bassa.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose e manca più di 1 giorno alla dose programmata successiva, la dose dimenticata deve essere assunta il prima possibile. Se manca un solo giorno o meno alla dose programmata successiva, non assumere la dose dimenticata e assumere la dose successiva nel giorno programmato successivo. In ciascuno dei due casi, deve essere successivamente ripreso lo schema di somministrazione abituale.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento del livello della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Si raccomanda cautela quando si prescrive roxadustat a pazienti con compromissione epatica moderata. Quando si inizia il trattamento nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B), la dose iniziale deve essere ridotta della metà o portata al livello della dose più vicina alla metà della dose iniziale. Evrenzo non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) perché la sicurezza e l'efficacia non sono state valutate in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di roxadustat nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Evrenzo devono essere assunte per via orale con o senza cibo. Le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, rotte o frantumate vista l'assenza di dati clinici in queste condizioni, e per proteggere il nucleo fotosensibile della compressa dalla fotodegradazione.

Le compresse devono essere assunte almeno 1 ora dopo la somministrazione di leganti del fosfato (eccetto lantanio) o di altri medicinali contenenti cationi multivalenti quali calcio, ferro, magnesio o alluminio (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Evrenzo è controindicato nelle seguenti condizioni:

- ipersensibilità al principio attivo, alle arachidi, alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio cardiovascolare e di mortalità

Sulla base dei dati del confronto diretto di entrambe le terapie, complessivamente è stato stimato che il rischio cardiovascolare e di mortalità del trattamento con roxadustat è paragonabile al rischio cardiovascolare e di mortalità della terapia con ESA (vedere paragrafo 5.1). Poiché per i pazienti con anemia associata a MRC e non in dialisi non è stato possibile stimare questo rischio con sufficiente confidenza rispetto al placebo, la decisione di trattare questi pazienti con roxadustat deve essere basata su considerazioni simili a quelle che verrebbero utilizzate prima del trattamento con un ESA. Inoltre, sono stati identificati molteplici fattori che potrebbero contribuire a determinare questo rischio, inclusi la mancata risposta al trattamento e la conversione di pazienti in dialisi stabili in trattamento con ESA (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Nel caso di mancata risposta, il trattamento con roxadustat non deve essere continuato oltre 24 settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.2). La conversione dei pazienti in dialisi altrimenti stabili grazie al trattamento con un ESA deve essere presa in considerazione solo in presenza di un valido motivo clinico (vedere paragrafo 4.2). Per i pazienti con anemia associata a MRC stabili in trattamento con un ESA e non in dialisi, non è stato possibile stimare questo rischio perché questi pazienti non sono stati studiati. La decisione di trattare questi pazienti con roxadustat deve essere basata sul rapporto beneficio-rischio di ogni singolo paziente.

Eventi vascolari trombotici

Il rischio registrato di eventi vascolari trombotici (ETV) inclusi trombosi venosa profonda (TVP), embolia polmonare (EP) e infarto cerebrale deve essere attentamente valutato alla luce dei benefici del trattamento con roxadustat, in particolare nei pazienti con fattori di rischio pre-esistenti per ETV, inclusi obesità e anamnesi ~~pregressa~~ di ETV. La maggior parte degli eventi di TVP, EP e infarto cerebrale è stata grave. Sono stati segnalati casi fatali di infarto cerebrale.

In alcuni casi di accidenti cerebrovascolari, è stato osservato un rapido aumento dei valori di Hb.

Nei pazienti con MRC in dialisi, inclusi negli studi clinici, la trombosi in sede di accesso vascolare (TAV) è stata segnalata quale evento molto comune (vedere paragrafo 4.8).

In questi pazienti l'incidenza di TAV nei pazienti trattati con roxadustat è stata più alta nelle prime 12 settimane dopo l'inizio del trattamento, in particolare per valori di Hb superiori a 12 g/dL e con un aumento di Hb superiore a 2 g/dL nell'arco di 4 settimane. Al fine di evitare tali livelli, si raccomanda di monitorare strettamente i livelli di Hb e di adeguare la dose sulla base delle regole di adeguamento della dose (vedere Tabella 2).

I pazienti con segni e sintomi di ETV devono essere valutati e trattati tempestivamente secondo il trattamento standard. La decisione di interrompere o sospendere il trattamento deve basarsi su una valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio.

Crisi convulsive

Le crisi convulsive sono state riportate come evento comune nei pazienti trattati con roxadustat inclusi negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Roxadustat deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di crisi convulsive (convulsioni o attacchi), epilessia o condizioni mediche associate a una predisposizione ad attività convulsiva, quali infezioni del sistema nervoso centrale (SNC). La decisione di interrompere o sospendere il trattamento deve essere basata sul rapporto beneficio-rischio di ogni singolo paziente.

Infezioni gravi

Le infezioni gravi riportate più comunemente sono state infezioni polmonari e infezioni delle vie urinarie. I pazienti con segni e sintomi di infezione devono essere valutati e trattati tempestivamente secondo il trattamento standard.

Sepsi

La sepsi è stata una delle infezioni gravi riportate più comunemente e ha incluso eventi fatali. I pazienti con segni e sintomi di sepsi (ad es. un'infezione che si diffonde a tutto l'organismo con pressione arteriosa bassa e potenziale insufficienza d'organo) devono essere valutati e trattati tempestivamente secondo il trattamento standard.

Ipotiroidismo secondario

Sono stati riportati casi di ipotiroidismo secondario con l'uso di roxadustat (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni erano reversibili con la sospensione di roxadustat. È raccomandato il monitoraggio della funzionalità tiroidea come clinicamente indicato.

Risposta inadeguata alla terapia

Una risposta inadeguata alla terapia con roxadustat deve portare alla ricerca tempestiva delle cause scatenanti. Devono essere corretti i deficit di nutrienti. Infezioni intercorrenti, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità da alluminio severa, malattie ematologiche pre-esistenti o fibrosi del midollo osseo possono altresì compromettere la risposta eritropoietica. Nell'ambito della valutazione deve essere presa in considerazione la conta reticolocitaria. Se le cause tipiche della mancata risposta vengono escluse, e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve prendere in considerazione un esame del midollo osseo. In assenza di una causa attribuibile alla risposta inadeguata alla terapia, Evrenzo non deve essere continuato oltre le 24 settimane di terapia.

Compromissione epatica

È necessaria cautela quando si somministra roxadustat a pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B). Evrenzo non è raccomandato per l'uso nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza e contraccezione

Il trattamento con roxadustat non deve essere avviato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza, durante la gravidanza o quando durante la gravidanza venga diagnosticata anemia associata a MRC. In questi casi, si deve iniziare una terapia alternativa, se opportuna. Se ha inizio una gravidanza durante la somministrazione di roxadustat, il trattamento deve essere interrotto e deve

essere avviato un trattamento alternativo, se opportuno. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di Evrenzo (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Uso inappropriato

Un uso inappropriato può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito, che può essere associato a complicazioni potenzialmente fatali a carico del sistema cardiovascolare.

Eccipienti

Evrenzo contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Evrenzo contiene lacca di alluminio rosso allura AC (vedere paragrafo 6.1) che può causare reazioni allergiche.

Evrenzo contiene tracce di lecitina di soia. I pazienti allergici alle arachidi o alla soia non devono usare questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su roxadustat

Leganti del fosfato e altri prodotti contenenti cationi multivalenti

La somministrazione concomitante di roxadustat con i leganti del fosfato sevelamer carbonato o acetato di calcio in soggetti sani ha ridotto l'AUC di roxadustat rispettivamente del 67% e del 46% e la C_{max} del 66% e del 52%. Roxadustat potrebbe formare un chelato con cationi multivalenti come nei leganti del fosfato o altri prodotti contenenti calcio, ferro, magnesio o alluminio. La somministrazione sfalsata di leganti del fosfato (ad almeno 1 ora di distanza) non ha prodotto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a roxadustat in pazienti con MRC. Roxadustat deve essere assunto almeno 1 ora dopo la somministrazione di leganti del fosfato o di altri medicinali o di integratori contenenti cationi multivalenti (vedere paragrafo 4.2). Questa limitazione non si applica al lantanio carbonato, perché la somministrazione concomitante di roxadustat e lantanio carbonato non ha prodotto una variazione clinicamente significativa nell'esposizione plasmatica di roxadustat.

Modificatori dell'attività di CYP2C8 o UGT1A9

Roxadustat è un substrato di CYP2C8 e UGT1A9. La somministrazione concomitante di roxadustat e gemfibrozil (inibitore di CYP2C8 e di OATP1B1) o probenecid (inibitore di UGT e OAT1/OAT3) in soggetti sani ha aumentato l'AUC di roxadustat di 2,3 volte e la C_{max} di 1,4 volte. Quando si inizia o si interrompe il trattamento concomitante con gemfibrozil, probenecid, altri forti inibitori o induttori di CYP2C8 oppure altri forti inibitori di UGT1A9, è necessario monitorare i livelli di Hb. Aggiustare la dose di roxadustat seguendo le regole di aggiustamento della dose (vedere Tabella 2) in base al monitoraggio dell'Hb.

Effetti di roxadustat su altri medicinali

Substrati di OATP1B1 o BCRP

Roxadustat è un inibitore di BCRP e OATP1B1. Questi trasportatori svolgono un ruolo importante nell'assorbimento intestinale ed epatico e nell'efflusso delle statine. La somministrazione concomitante di 200 mg di roxadustat e simvastatina in soggetti sani ha aumentato l'AUC e la C_{max} di simvastatina rispettivamente di 1,8 e 1,9 volte, e l'AUC e la C_{max} dell'acido di simvastatina (il metabolita attivo di simvastatina) rispettivamente di 1,9 e 2,8 volte. Le concentrazioni di simvastatina e di acido di simvastatina sono altresì aumentate quando simvastatina è stata somministrata 2 ore prima oppure 4 o 10 ore dopo roxadustat. La somministrazione concomitante di 200 mg di roxadustat e rosuvastatina ha aumentato l'AUC e la C_{max} di rosuvastatina rispettivamente di 2,9 e 4,5 volte. La somministrazione concomitante di 200 mg di roxadustat e atorvastatina ha aumentato l'AUC e la C_{max} di atorvastatina rispettivamente di 2,0 e 1,3 volte.

Sono previste interazioni anche con altre statine. In caso di somministrazione concomitante con roxadustat, tenere conto di questa interazione, monitorare le reazioni avverse associate alle statine e prendere in considerazione la necessità di ridurre la dose delle statine. Fare riferimento alle informazioni di prescrizione delle statine per decidere la dose di statina appropriata per i singoli pazienti.

Roxadustat potrebbe aumentare l'esposizione plasmatica di altri medicinali che sono substrati di BCRP o OATP1B1. Monitorare l'insorgenza di possibili reazioni avverse dei medicinali somministrati in concomitanza e aggiustare la dose di conseguenza.

Roxadustat ed ESA

La somministrazione di roxadustat ed ESA in associazione non è raccomandata perché tale associazione non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza, donne in età fertile e contraccezione

I dati relativi all'uso di roxadustat in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Roxadustat è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Roxadustat non è raccomandato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Se ha inizio una gravidanza durante la somministrazione di Evrenzo, il trattamento deve essere interrotto e deve essere sostituito con trattamenti alternativi, se opportuno (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se roxadustat/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di roxadustat nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Evrenzo è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

Negli studi sugli animali, non vi sono stati effetti di roxadustat sulla fertilità maschile e femminile. Tuttavia, sono state osservate variazioni negli organi riproduttivi maschili dei ratti. Gli effetti potenziali di roxadustat sulla fertilità maschile nell'uomo sono attualmente sconosciuti. A una dose tossica per la madre è stato osservato un aumento della perdita dell'embrione (vedere paragrafo 5.3). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di Evrenzo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Roxadustat altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento con Evrenzo sono state riportate crisi convulsive (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, occorre prestare cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Evrenzo è stata valutata su 3542 pazienti non dipendenti da dialisi (NDD) e su 3353 pazienti dipendenti da dialisi (DD), con anemia e MRC, che hanno ricevuto almeno una dose di roxadustat.

Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 10\%$) associate a roxadustat sono ipertensione (13,9%), trombosi in sede di accesso vascolare (12,8%), diarrea (11,8%), edema periferico (11,7%), iperkaliemia (10,9%) e nausea (10,2%).

Le reazioni avverse gravi più frequenti ($\geq 1\%$) associate a roxadustat sono state sepsi (3,4%), iperkaliemia (2,5%), ipertensione (1,4%) e trombosi venosa profonda (1,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici e/o nell'esperienza post-marketing, sono elencate in questo paragrafo in base alla frequenza.

Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categoria di frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Trombocitopenia
Patologie endocrine	Non nota	Ipotiroidismo secondario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperkaliemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insomnia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Crisi epilettiche, cefalea
	Non comune	Infarto cerebrale
Patologie vascolari	Molto comune	Iperensione, trombosi in sede di accesso vascolare (TAV) ¹
	Comune	Trombosi venosa profonda (TVP)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Embolia polmonare
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, diarrea
	Comune	Stipsi, vomito
Patologie epatobiliari	Non comune	Iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Dermatite Esfoliativa Generalizzata (DEG)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema periferico
Esami diagnostici	Non nota	Ormone tireostimolante (TSH) ematico diminuito, rame ematico aumentato

¹Questa reazione avversa è associata a pazienti con MRC, in dialisi durante il trattamento con roxadustat.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eventi trombotici vascolari

Nei pazienti con MRC non in dialisi, gli eventi di TVP sono stati non comuni; si sono verificati nell'1,0% (0,6 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo roxadustat e nello 0,2% (0,2 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo placebo. Nei pazienti con MRC in dialisi, gli eventi di TVP si sono verificati nell'1,3% (0,8 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo roxadustat e nello 0,3% (0,1 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo ESA (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con MRC non in dialisi è stata osservata embolia polmonare nello 0,4% (0,2 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo roxadustat rispetto allo 0,2% (0,1 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo placebo. Nei pazienti con MRC in dialisi è stata osservata embolia polmonare nello 0,6% (0,3 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo roxadustat rispetto allo 0,5% (0,3 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo ESA (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con MRC in dialisi è stata osservata trombosi dell'accesso vascolare nel 12,8% (7,6 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo roxadustat rispetto al 10,2% (5,4 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo ESA (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con MRC non in dialisi, l'incidenza complessiva di eventi di condizioni vascolari ischemiche a livello del sistema nervoso centrale è stata più elevata nel gruppo roxadustat (3,9%) rispetto al gruppo placebo (2,4%) e il tasso di incidenza aggiustato per il controllo periodico (*follow-up*) è stato più elevato nel gruppo roxadustat (2,3) rispetto al gruppo placebo (1,8). L'infarto cerebrale ha mostrato un'incidenza più elevata dello 0,2% nel gruppo roxadustat rispetto al gruppo placebo (0,6% vs 0,4%).

Nei pazienti con MRC in dialisi, l'incidenza complessiva di eventi di condizioni vascolari ischemiche a livello del sistema nervoso centrale è stata simile nel gruppo roxadustat (4,8%) rispetto al gruppo di controllo attivo (4,2%). Il tasso di incidenza/100 pazienti-anno di esposizione (PEY) è stato 2,8 nel gruppo roxadustat rispetto a 2,2 nel gruppo di controllo attivo. L'ictus ischemico ha mostrato un'incidenza più elevata dello 0,2% nel gruppo roxadustat rispetto al gruppo di controllo attivo (0,8% vs 0,6%).

Crisi convulsive

Nei pazienti con MRC non in dialisi, le crisi convulsive si sono verificate nell'1,1% (0,6 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo roxadustat e nello 0,2% (0,2 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con MRC in dialisi, le crisi convulsive si sono verificate nel 2,0% (1,2 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo roxadustat e nell'1,6% (0,8 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo ESA (vedere paragrafo 4.4).

Sepsi

Nei pazienti con MRC non in dialisi è stata osservata sepsi nel 2,1% (1,3 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo roxadustat rispetto allo 0,4% (0,3 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo placebo. Nei pazienti in dialisi è stata osservata sepsi nel 3,4% (2,0 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo roxadustat rispetto al 3,4% (1,8 pazienti con eventi ogni 100 pazienti-anno di esposizione) nel gruppo ESA (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni cutanee

La Dermatite Esfoliativa Generalizzata, parte delle Reazioni Avverse Cutanee Gravi (SCAR), è stata segnalata durante la sorveglianza post-marketing e ha mostrato un'associazione con il trattamento a base di roxadustat (frequenza non nota).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Singole dosi sovraterapeutiche di roxadustat di 5 mg/kg (fino a 510 mg) in soggetti sani sono state associate a un aumento transitorio della frequenza cardiaca, a un aumento della frequenza di dolore muscoloscheletrico da lieve a moderato, a cefalea, a tachicardia sinusale, e meno comunemente, a pressione arteriosa bassa; nessuno di questi effetti è stato grave. Il sovradosaggio di roxadustat può aumentare i livelli di Hb al di sopra del livello desiderato (10 - 12 g/dL), che deve essere gestito con l'interruzione o la riduzione del dosaggio di roxadustat (vedere paragrafo 4.2), e con un attento monitoraggio e con un trattamento come clinicamente indicato. Roxadustat e i suoi metaboliti non vengono eliminati in modo significativo dall'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati anti-anemici, altri preparati anti-anemici, codice ATC: B03XA05.

Meccanismo d'azione

Roxadustat è un inibitore della prolil-idrossilasi del fattore inducibile da ipossia (HIF-PHI). L'attività degli enzimi HIF-PH controlla i livelli intracellulari del fattore inducibile da ipossia (HIF), un fattore di trascrizione che regola l'espressione dei geni coinvolti nell'eritropoiesi. L'attivazione della via dell'HIF è importante nella risposta adattativa all'ipossia per aumentare la produzione di eritrociti. Mediante l'inibizione reversibile di HIF-PH, roxadustat stimola una risposta eritropoietica coordinata che include l'aumento dei livelli di eritropoietina plasmatica endogena (EPO), la regolazione delle proteine di trasporto del ferro e la riduzione dell'epcidina (una proteina di regolazione del ferro, che risulta aumentata durante l'infiammazione nella MRC). Questo determina una migliore biodisponibilità del ferro, un incremento della produzione di Hb e un aumento della massa di eritrociti.

Effetti farmacodinamici

Effetti su QTc e frequenza cardiaca

Uno studio approfondito sul QT (TQT) condotto su soggetti sani a cui è stato somministrato roxadustat a una singola dose terapeutica di 2,75 mg/kg e a una singola dose sovraterapeutica di 5 mg/kg (fino a 510 mg) non ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QTc. Lo stesso studio approfondito sul QT ha dimostrato un aumento della frequenza cardiaca corretta per il placebo di un massimo di 9-10 battiti al minuto (bpm) 8-12 ore dopo la somministrazione della dose da 2,75 mg/kg e di 15-18 bpm 6-12 ore dopo la somministrazione della dose da 5 mg/kg.

Efficacia e sicurezza clinica

Programma di sviluppo nell'anemia associata a MRC

L'efficacia e la sicurezza di roxadustat sono state valutate per almeno 52 settimane in un programma internazionale di fase 3 che comprendeva 8 studi multicentrici e randomizzati condotto su pazienti con MRC e anemia non dipendenti da dialisi (NDD) e dipendenti da dialisi (DD) (vedere Tabella 4).

Tre studi condotti su pazienti NDD con MRC in stadio 3-5 erano in doppio cieco e controllati con placebo (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) e uno studio era in aperto e controllato con ESA (DOLOMITES, 1517-CL-0610) in cui darbepoetina alfa è stata utilizzata come farmaco di confronto. Tutti gli studi NDD hanno valutato l'efficacia e la sicurezza in

pazienti non trattati con ESA in termini di correzione e successivamente mantenimento dell'Hb nell'intervallo desiderato di 10-12 g/dL (contesto di correzione dell'Hb).

Quattro studi DD in aperto e controllati con ESA (controllo: epoetina alfa e/o darbepoetina alfa) condotti in pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale hanno valutato l'efficacia e la sicurezza in contesti diversi:

- in un contesto di correzione dell'Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063)
- in un contesto di conversione da un ESA in cui i pazienti sono passati a roxadustat da un trattamento con un ESA per mantenere l'Hb nell'intervallo desiderato (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064)
- o in un contesto combinato di approcci di correzione dell'Hb e di conversione da un ESA (ROCKIES, D5740C00002).

I pazienti negli studi NDD presentavano MRC in stadio 3-5 e non erano in dialisi. Tutti i pazienti mostravano una Hb media $\leq 10,0$ g/dL eccetto i pazienti dello studio DOLOMITES (1517-CL-0610) che permetteva una Hb media $\leq 10,5$ g/dL. I livelli di ferritina dovevano essere ≥ 30 ng/mL (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/mL (OLYMPUS, D5740C00001) o ≥ 100 ng/mL (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Fatta eccezione per i soggetti inclusi nello studio OLYMPUS (D5740C00001), che permetteva il trattamento con ESA fino a 6 settimane prima della randomizzazione, i pazienti non potevano essere stati trattati con alcun ESA nelle 12 settimane precedenti la randomizzazione.

I pazienti degli studi DD dovevano essere in dialisi: DD stabile per i pazienti dello studio PYRENEES (1517-CL-0613), che era definita come dialisi da più di 4 mesi; o DD incidente (ID) per i pazienti dello studio HIMALAYAS (FGCL-4592-063), che era definita come dialisi ≥ 2 settimane ma ≤ 4 mesi. I pazienti degli studi SIERRAS (FGCL-4592-064) e ROCKIES (D5740C00002) comprendevano sia pazienti in DD stabile (circa 80%-90%) sia in DD ID (circa 10%-20%). La ferritina doveva essere ≥ 100 ng/mL in tutti i pazienti. Tutti i pazienti hanno assunto ESA tramite via endovenosa o sottocutanea per almeno 8 settimane prima della randomizzazione, eccetto i pazienti nello studio HIMALAYAS (FGCL-4592-063) che escludeva i soggetti trattati con ESA nelle 12 settimane precedenti la randomizzazione.

Il trattamento con roxadustat ha seguito i principi delle istruzioni di somministrazione come descritte nel paragrafo 4.2.

I dati demografici e tutte le caratteristiche basali nei singoli studi erano paragonabili tra i gruppi roxadustat e di controllo. L'età mediana alla randomizzazione era di 55-69 anni: 16,6%-31,1% nella fascia di età 65-74 e 6,8%-35% di età ≥ 75 anni. La percentuale di pazienti di sesso femminile era compresa tra il 40,5% e il 60,7%. Le etnie più comunemente rappresentate nei vari studi erano quella bianca, nera o afro-americana e asiatica. Le eziologie di MRC più comuni erano nefropatia diabetica e ipertensiva. I livelli mediani di Hb erano compresi tra 8,60 e 10,78 g/dL. Circa il 50-60% dei pazienti NDD e l'80-90% dei pazienti DD mostravano replezione di ferro al basale.

I dati provenienti da sette studi di fase 3 sono stati aggregati in due popolazioni separate (tre NDD e quattro DD) (vedere Tabella 4).

Nel gruppo NDD sono stati inclusi tre studi NDD controllati con placebo (2386 pazienti trattati con roxadustat; 1884 pazienti trattati con placebo). I dati dello studio NDD DOLOMITES di fase 3 controllato con ESA (1517-CL-0610; 323 pazienti trattati con roxadustat e 293 pazienti trattati con darbepoetina alfa) non sono stati inclusi nelle analisi aggregate NDD perché questo studio è l'unico studio nella popolazione NDD in aperto, controllato con controllo attivo.

Nel gruppo DD sono stati inclusi quattro studi DD controllati con ESA (2354 pazienti trattati con roxadustat; 2360 pazienti trattati con ESA [epoetina alfa e/o darbepoetina alfa]). Nel gruppo DD sono stati creati due sottogruppi per mostrare i due diversi contesti di trattamento:

- i pazienti nella popolazione DD che erano stati in dialisi per più di 2 settimane e meno di 4 mesi sono stati definiti pazienti DD incidente (ID) (gruppo DD ID) a indicare il contesto di correzione dell'Hb
- i pazienti DD che erano stati in dialisi oltre questa soglia di quattro mesi sono stati definiti pazienti DD stabile (gruppo DD stabile) a indicare il contesto di conversione da ESA.

Tabella 4. Quadro generale del programma di sviluppo di fase 3 di roxadustat nell'anemia associata a MRC

Studi in pazienti NDD				
	Studi controllati con placebo (gruppo NDD)			Controllati con ESA (darbepoetina alfa)
Contesto	Correzione dell'Hb			
Studio	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomizzato (roxadustat/ prodotto di confronto)	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1384/1376)	616 (323/293)
Studi in pazienti DD				
	Studi controllati con ESA (gruppo DD) (epoetina alfa o darbepoetina alfa)			
Contesto	Conversione da ESA		Correzione dell'Hb	Conversione da ESA e correzione dell'Hb
Studio	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomizzato (roxadustat/ prodotto di confronto)	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1048/1053)

DD: dipendente da dialisi; ESA: agente stimolante l'eritropoiesi; Hb: emoglobina; NDD: non dipendente da dialisi.

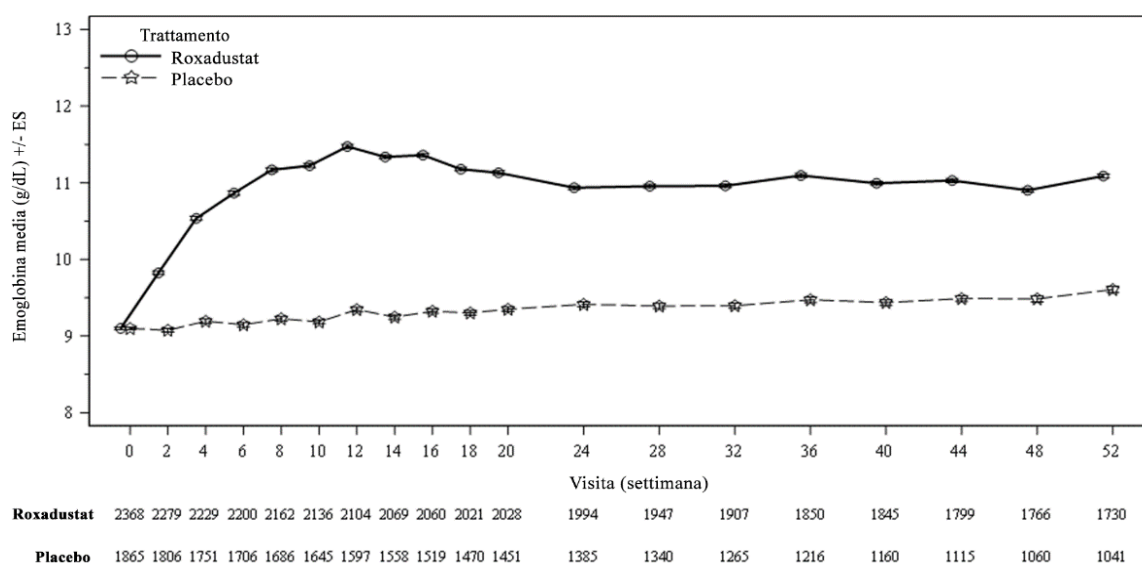
Pazienti con MRC NDD

Risultati di efficacia

Andamento dell'Hb durante il trattamento

Negli studi clinici, roxadustat è stato efficace nel raggiungere e mantenere i livelli desiderati di Hb (10-12 g/dL) in pazienti con anemia associata a MRC non in dialisi (vedere Figura 1).

Figura 1. Hb (g/dL) media (ES) nel tempo fino alla settimana 52 (FAS); gruppo NDD (correzione dell'Hb)



FAS: serie di analisi completa; Hb: emoglobina; NDD: non dipendente da dialisi; ES: errore standard.

Principali endpoint di efficacia per l'Hb in pazienti con MRC NDD

Nei pazienti NDD con necessità di trattamento dell'anemia per la correzione dell'Hb, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta dell'Hb durante le prime 24 settimane è stata più elevata nel gruppo roxadustat (80,2%) rispetto al placebo (8,7%). È stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'Hb dal basale alle settimane 28-36 nel gruppo roxadustat (1,91 g/dL) rispetto al placebo (0,14 g/dL), con il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% superiore a 1. Negli studi NDD, è stato raggiunto un aumento dell'Hb di almeno 1 g/dL in un tempo mediano di 4,1 settimane (vedere Tabella 5).

Nello studio NDD DOLOMITES (1517-CL-0610) in aperto e controllato con ESA, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta dell'Hb durante le prime 24 settimane è stata non inferiore nel gruppo roxadustat (89,5%) rispetto a darbepoetina alfa (78%) (vedere Tabella 5).

Tabella 5. Principali endpoint di efficacia per l'Hb (NDD)

Popolazione	Pazienti con MRC NDD			
Contesto	Correzione dell'Hb		Correzione dell'Hb	
	Gruppo NDD (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roxadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roxadustat n = 286	Darbepoetina alfa n = 273
Endpoint/Parametro				
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta dell'Hb ¹				
Pazienti con risposta, n (%) [IC al 95%]	1899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Differenza di percentuale [IC al 95%]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Odds ratio [IC al 95%]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
Valore p	< 0,0001		ND	
Variazione dell'Hb rispetto al basale (g/dL) ²				
Media (DS) al basale	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
VdB media (DS)	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Media dei MO	1,91	0,14	1,85	1,84

Popolazione	Pazienti con MRC NDD			
Contesto	Correzione dell'Hb		Correzione dell'Hb	
Endpoint/Parametro	Gruppo NDD (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roxadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roxadustat n = 286	Darbepoetina alfa n = 273
Differenza della media dei MQ [IC al 95%]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
Valore p	< 0,0001		0,844	

VdB: variazione dal basale; IC: intervallo di confidenza; MRC: malattia renale cronica; FAS: serie di analisi completa; Hb: emoglobina; MQ: minimi quadrati; ND: non determinato; NDD: non dipendente da dialisi; PPS: serie per protocollo; DS: deviazione standard.

¹Risposta dell'Hb entro le prime 24 settimane

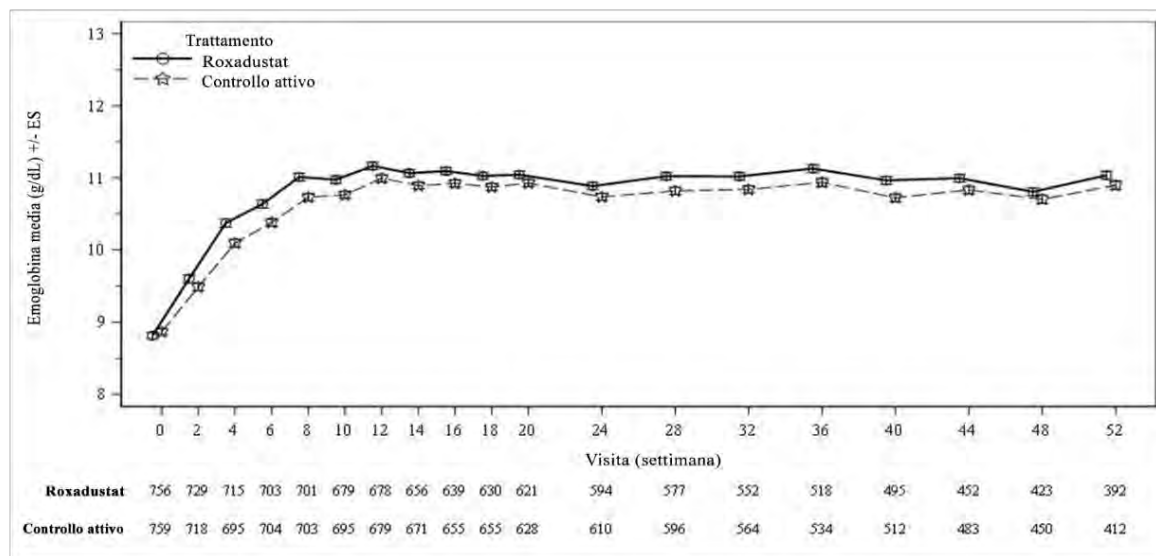
²Variazione dal basale nell'Hb fino alle settimane 28-36

Pazienti con MRC DD

Andamento dell'Hb durante il trattamento

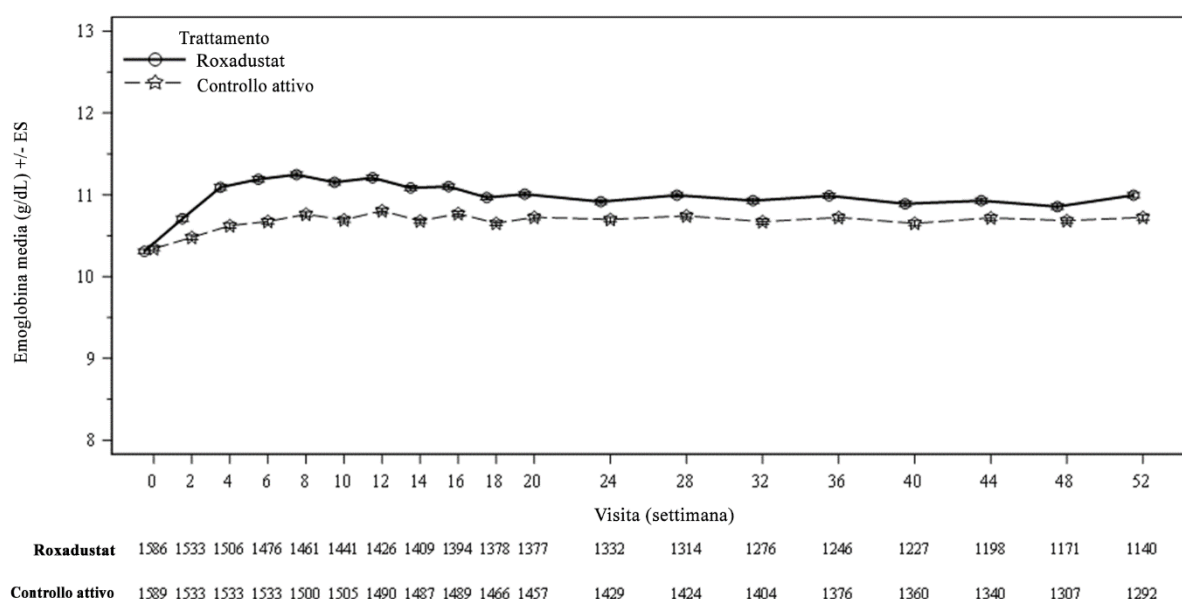
Negli studi clinici, roxadustat è stato efficace nel raggiungere e mantenere i livelli desiderati di Hb (10-12 g/dL) in pazienti con MRC in dialisi, indipendentemente dal precedente trattamento con ESA (vedere Figure 2 e 3).

Figura 2. Hb media (ES) fino alla settimana 52 (FAS); sottogruppo DD ID (correzione dell'Hb)



DD: dipendente da dialisi; FAS: serie di analisi completa; Hb: emoglobina; ID: dialisi incidente; ES: errore standard.

Figura 3. Hb (g/dL) media (ES) nel tempo fino alla settimana 52 (FAS); sottogruppo DD stabile (conversione da ESA)



DD: dipendente da dialisi; ESA: agente stimolante l'eritropoiesi; FAS: serie di analisi completa; Hb: emoglobina; ES: errore standard.

Principali endpoint di efficacia per l'Hb in pazienti con MRC DD

Nei pazienti DD con necessità di un trattamento dell'anemia per la correzione dell'Hb e in quelli convertiti a roxadustat da un trattamento con ESA, è stato osservato un aumento dell'Hb dal basale alle settimane 28-36 nel gruppo roxadustat; questo aumento era paragonabile a quello osservato nel gruppo ESA ed era superiore al margine di non inferiorità pre-specificato di -0,75 g/dL. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta dell'Hb nelle prime 24 settimane era simile nei gruppi roxadustat ed ESA (vedere Tabella 6).

Tabella 6. Principali endpoint di efficacia per l'Hb (DD)

Popolazione	Pazienti DD			
Contesto	Correzione dell'Hb		Conversione da ESA	
Endpoint/Parametro	Gruppo DD ID (FAS/PPS)		Gruppo DD stabile (PPS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1379	ESA n = 1417
Variazione dell'Hb rispetto al basale (g/dL)				
Media (DS) al basale	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
VdB media (DS)	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Media dei MQ	2,17	1,89	0,58	0,28
Differenza della media dei MQ [IC al 95%]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
Valore p	0,0013		< 0,0001	
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta dell'Hb ^{1, 2}				
Pazienti con risposta, n (%) [IC al 95%]	453 (59,9) [56,3; 63,4]	452 (59,6) [56,0; 63,1]	978 (70,9) [68,4; 73,3]	959 (67,7) [65,2; 70,1]
Differenza di percentuale [IC al 95%]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Odds ratio [IC al 95%]	ND		ND	
Valore p	ND		ND	

VdB: variazione dal basale; IC: intervallo di confidenza; MRC: malattia renale cronica; DD: dipendente da dialisi; ESA: agente stimolante l'eritropoiesi; FAS: serie di analisi completa; Hb: emoglobina; ID: dialisi incidente; MQ: minimi quadrati; ND: non determinato; PPS: serie per protocollo; DS: deviazione standard.

¹Hb nell'intervallo desiderato di 10,0-12,0 g/dL nelle settimane 28-36 senza aver ricevuto terapia di salvataggio nelle 6 settimane precedenti e durante questo periodo di valutazione di 8 settimane.

²I dati del gruppo DD ID sono stati analizzati solo per le settimane 28-52.

Terapia di salvataggio, trasfusione di eritrociti (RBC) e ferro endovenoso

Gli effetti del trattamento con roxadustat sull'uso della terapia di salvataggio, della trasfusione di RBC e del ferro endovenoso sono presentati nella Tabella 7 (NDD) e nella Tabella 8 (DD). Negli studi clinici, roxadustat ha ridotto epcidina (regolatore del metabolismo del ferro) e ferritina e ha aumentato il ferro sierico mentre la saturazione della transferrina è rimasta stabile; tutti questi parametri sono stati valutati nel tempo come indicatori dello stato del ferro.

Colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità)

Gli effetti del trattamento con roxadustat sul colesterolo LDL sono presentati nelle Tabelle 7 e 8. È stata osservata una riduzione dei livelli medi di colesterolo LDL e HDL (lipoproteine ad alta densità) nei pazienti trattati con roxadustat rispetto ai pazienti trattati con placebo o con ESA. L'effetto sul colesterolo LDL è risultato più marcato, portando a una riduzione del rapporto LDL/HDL ed è stato osservato indipendentemente dall'uso di statine.

Tabella 7. Altri endpoint di efficacia: uso di terapia di salvataggio, uso di ferro endovenoso mensile e variazione del colesterolo LDL rispetto al basale (NDD)

Popolazione	Pazienti con MRC NDD			
Intervento	Correzione		Correzione	
Endpoint/Parametro	Gruppo NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roxadustat n = 322	Darbepoetina alfa n = 292
Numero di pazienti sottoposti a terapia di salvataggio, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
Ferro e.v.	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Hazard ratio	0,19		ND	
IC al 95%	0,16; 0,23			
Valore p	< 0,0001			
Numero di pazienti trattati con ferro e.v., n (%) ²	ND		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Hazard ratio			0,45	
IC al 95%			0,26; 0,78	

Popolazione	Pazienti con MRC NDD			
Intervento	Correzione		Correzione	
Endpoint/Parametro	Gruppo NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roxadustat n = 322	Darbepoetina alfa n = 292
Valore p			0,004	
Variazione del colesterolo LDL (mmol/L) dal basale alle settimane 12-28 ³				
Analisi con ANCOVA				
Media dei MQ	-0,446	0,066	-0,356	0,047
IC al 95%	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Differenza della media dei MQ (R-prodotto di confronto)	-0,513		-0,403	
IC al 95%	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
Valore p	< 0,0001		< 0,001	

I valori p presentati per il gruppo NDD sono valori p nominali.

ANCOVA: analisi della covarianza; IC: intervallo di confidenza; ESA: agente stimolante l'eritropoiesi; FAS: serie di analisi completa; IR: tasso di incidenza (per 100 pazienti-anno a rischio); e.v.: endovenoso; LDL: lipoproteine a bassa densità; MQ: minimi quadrati; ND: non determinato; NDD: non dipendente da dialisi; R: roxadustat; RBC: eritrociti.

¹Per l'uso della terapia di salvataggio, il gruppo NDD è stato analizzato fino alla settimana 52.

²Durante le settimane 1-36.

³La variazione del colesterolo LDL rispetto al basale è stata valutata solo fino alla settimana 24 per lo studio OLYMPUS (D5740C00001).

Tabella 8. Altri endpoint di efficacia: uso di terapia di salvataggio, uso di ferro endovenoso mensile e variazione del colesterolo LDL rispetto al basale (DD)

Popolazione	Pazienti con MRC DD			
Intervento	Correzione		Conversione	
Endpoint/ Parametro	Gruppo DD ID (FAS)		Gruppo DD stabile (FAS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1586	ESA n = 1589
Ferro e.v. mensile medio nelle settimane 28-52 (mg)¹				
n	606	621	1414	1486
Media (DS)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Variazione del colesterolo LDL (mmol/L) dal basale alle settimane 12-28				
Analisi con ANCOVA				
Media dei MQ	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
IC al 95%	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003

Popolazione	Pazienti con MRC DD			
Intervento	Correzione		Conversione	
Endpoint/ Parametro	Gruppo DD ID (FAS)		Gruppo DD stabile (FAS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1586	ESA n = 1589
Differenza della media dei MQ (R-prodotto di confronto)	-0,453		-0,373	
IC al 95%	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
Valore p	< 0,0001		< 0,0001	

I valori p presentati per i gruppi DD ID e DD stabile sono valori p nominali.

ANCOVA: analisi della covarianza; IC: intervallo di confidenza; MRC: malattia renale cronica; DD: dipendente da dialisi; ESA: agente stimolante l'eritropoiesi; FAS: serie di analisi completa; ID: dialisi incidente; e.v.: endovenoso; LDL: lipoproteine a bassa densità; MQ: minimi quadrati; R: roxadustat.

¹Il periodo di tempo per lo studio PYRENEES (1517-CL-0613) era fino alla settimana 36 e il periodo di tempo per lo studio ROCKIES (D5740C0002) era dalla settimana 36 fino alla fine dello studio.

Nello studio di dialisi SIERRAS (FGCL-4592-064), una percentuale significativamente inferiore di pazienti ha ricevuto una trasfusione di eritrociti durante il trattamento nel gruppo roxadustat rispetto al gruppo EPO-alfa (12,5% vs 21,1%); la riduzione numerica non era statisticamente significativa nello studio ROCKIES (D5740C00002) (9,8% vs 13,2%).

Esiti riportati dai pazienti non in dialisi

Nello studio DOLOMITES (1517-CL-0610), la non inferiorità di roxadustat rispetto a darbepoetina è stata stabilita in termini di SF-36 PF e SF-36 VT.

Esiti riportati dai pazienti in dialisi

Nello studio PYRENEES (1517-CL-0613), la non inferiorità di roxadustat rispetto a ESA è stata stabilita in termini di variazioni di SF-36 PF e SF-36 VT dal basale alle settimane 12-28.

Sicurezza clinica

Meta-analisi di eventi cardiovascolari classificati aggregati

Su 8984 pazienti è stata condotta una meta-analisi degli eventi avversi cardiovascolari classificati maggiori (MACE; un composito di mortalità per tutte le cause [ACM], infarto miocardico, ictus) e MACE+ (un composito di ACM, infarto miocardico, ictus e ospedalizzazione per angina instabile o insufficienza cardiaca congestizia) verificatisi nel programma di studio di fase 3.

Gli esiti MACE, MACE+ e ACM sono presentati per tre serie di dati utilizzando l'hazard ratio (HR) aggregato e il rispettivo intervallo di confidenza (IC) al 95%. Le tre serie di dati includono:

- una serie di dati aggregati di correzione dell'Hb controllata con placebo in pazienti NDD [include i pazienti degli studi OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) e ALPS (1517-CL-0608); vedere Tabella 4]
- una serie di dati aggregati di correzione dell'Hb controllata con ESA in pazienti NDD e ID-DD [include i pazienti degli studi DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) e i pazienti ID-DD degli studi SIERRAS (FGCL-4592-064) e ROCKIES (D5740C00002); vedere Tabella 4]

- una serie di dati aggregati di conversione a ESA controllata con ESA nei pazienti DD stabile [include i pazienti dello studio PYRENEES (1517-CL-0613) e i pazienti DD stabile degli studi ROCKIES (D5740C00002) e SIERRAS (FGCL-4592-064); vedere Tabella 4]

MACE, MACE+ e ACM nella serie di correzione dell'Hb controllata con placebo in pazienti con MRC non dipendenti da dialisi

Nei pazienti NDD, l'analisi di MACE, MACE+ e ACM delle analisi relative al periodo di trattamento includeva tutti i dati dall'inizio del trattamento dello studio fino a 28 giorni dalla fine del follow-up del trattamento. Per le analisi del periodo di trattamento è stato utilizzato un modello Cox ponderato inversamente per la probabilità di censorizzazione (metodo IPCW) mirato a correggere le differenze dei tempi di follow-up tra roxadustat e placebo, includendo i fattori identificati che contribuiscono all'aumento del rischio e all'interruzione anticipata del trattamento, in particolare i fattori determinanti la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) e l'Hb al basale e nel tempo. Rimane incerto se con questo modello sia presente un qualsiasi fattore residuo di confondimento. Gli HR delle analisi del periodo di trattamento erano 1,26, 1,17 e 1,16 (vedere Tabella 9). Le analisi ITT hanno incluso tutti i dati dall'inizio del trattamento dello studio fino alla fine del follow-up di sicurezza post-trattamento. L'analisi ITT è stata inclusa per illustrare lo squilibrio nella distribuzione del rischio a favore del placebo nell'analisi del periodo di trattamento, tuttavia, le analisi ITT in generale dimostrano una diluizione dell'effetto del trattamento con il farmaco dello studio e in queste analisi ITT non è possibile escludere completamente il *bias*, in particolare perché è stata introdotta una terapia di salvataggio con ESA dopo l'interruzione del trattamento dello studio. Gli HR erano 1,10, 1,07 e 1,08, con limiti superiori degli IC al 95% rispettivamente di 1,27, 1,21 e 1,26.

Tabella 9. Sicurezza e mortalità CV nel gruppo NDD di correzione dell'Hb controllato con placebo

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 2386	Placebo n = 1884	Roxadustat n = 2386	Placebo n = 1884	Roxadustat n = 2386	Placebo n = 1884
In trattamento						
Numero di pazienti con eventi (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (IC al 95%)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Numero di pazienti con eventi (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (IC al 95%)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: mortalità per tutte le cause; l'ACM è un componente di MACE/MACE+. IC: intervallo di confidenza; FAIR: tasso di incidenza aggiustato per il follow-up (numero di pazienti con evento/100 pazienti-anno); HR: hazard ratio; ITT: intent-to-treat; MACE: evento avverso cardiovascolare maggiore (morte, infarto miocardico non fatale e/o ictus); MACE+: evento avverso cardiovascolare maggiore incluse ospedalizzazioni per angina instabile e/o insufficienza cardiaca congestizia.

MACE, MACE+ e ACM nella serie di correzione dell'Hb controllata con ESA in pazienti con MRC non dipendenti da dialisi e dipendenti da dialisi incidente

Nel contesto di correzione dell'Hb di pazienti NDD e ID-DD, le caratteristiche basali e i tassi di interruzione del trattamento erano paragonabili tra i pazienti aggregati trattati con roxadustat e i pazienti aggregati trattati con ESA. L'analisi di MACE, MACE+ e ACM osservati durante il trattamento ha mostrato HR rispettivamente di 0,79, 0,78 e 0,78, con limiti superiori degli IC al 95% di 1,02, 0,98 e 1,05 (vedere Tabella 10). Le analisi relative al periodo di trattamento non evidenziano un aumento del rischio per la sicurezza cardiovascolare o di mortalità con roxadustat rispetto a ESA in pazienti con MRC che necessitano di correzione dell'Hb.

Tabella 10. Sicurezza e mortalità CV nel gruppo di correzione dell'Hb controllato con ESA

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1083	ESA n = 1059	Roxadustat n = 1083	ESA n = 1059	Roxadustat n = 1083	ESA n = 1059
In trattamento						
Numero di pazienti con eventi (%)	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 (IC al 95%)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: mortalità per tutte le cause; l'ACM è un componente di MACE/MACE+. IC: intervallo di confidenza; ESA: agente stimolante l'eritropoiesi; HR: hazard ratio; IR: tasso di incidenza (numero di pazienti con evento/100 pazienti-anno); MACE: evento avverso cardiovascolare maggiore (morte, infarto miocardico non fatale e/o ictus); MACE+: evento avverso cardiovascolare maggiore incluse ospedalizzazioni per angina instabile e/o insufficienza cardiaca congestizia.

MACE, MACE+ e ACM nella serie di conversione da ESA controllata con ESA in pazienti con MRC dipendente da dialisi stabile

Nei pazienti DD stabile in conversione da ESA, i risultati dell'analisi di MACE, MACE+ e ACM osservati durante il trattamento hanno mostrato HR rispettivamente di 1,18, 1,03 e 1,23, con limiti superiori degli IC al 95% per HR di 1,38, 1,19 e 1,49 (vedere Tabella 11). I risultati nella Tabella 11 devono essere interpretati con cautela in quanto i pazienti assegnati a roxadustat sono stati convertiti da ESA all'inizio dello studio e l'impatto di un rischio intrinseco nella conversione a qualsiasi nuovo trattamento rispetto a continuare un trattamento con una Hb stabilizzata potrebbe confondere i risultati osservati e pertanto un qualsiasi confronto delle stime dell'effetto del trattamento non può essere stabilito in modo affidabile.

Tabella 11. Sicurezza e mortalità CV nel gruppo DD stabile di conversione da ESA controllato con ESA

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1594	ESA n = 1594	Roxadustat n = 1594	ESA n = 1594	Roxadustat n = 1594	ESA n = 1594
In trattamento						
Numero di pazienti con eventi (%)	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 (IC al 95%)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: mortalità per tutte le cause; l'ACM è un componente di MACE/MACE+. IC: intervallo di confidenza; ESA: agente stimolante l'eritropoiesi; HR: hazard ratio; IR: tasso di incidenza (numero di pazienti con evento/100 pazienti-anno); MACE: evento avverso cardiovascolare maggiore (morte, infarto miocardico non fatale e/o ictus); MACE+: evento avverso cardiovascolare maggiore incluse ospedalizzazioni per angina instabile e/o insufficienza cardiaca congestizia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione plasmatica di roxadustat (area sotto la curva concentrazione plasmatica del farmaco/tempo [AUC] e le concentrazioni plasmatiche massime [C_{max}]) è proporzionale alla dose all'interno dell'intervallo della dose terapeutica raccomandata. In un regime di dosaggio tre volte alla settimana, le concentrazioni plasmatiche di roxadustat allo stato stazionario (*steady-state*) sono raggiunte entro una settimana (3 dosi) con accumulo minimo. La farmacocinetica di roxadustat non cambia col passare del tempo.

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) sono raggiunte in genere 2 ore dopo la dose somministrata a digiuno.

La somministrazione di roxadustat con cibo ha ridotto la C_{max} del 25% ma non ha alterato l'AUC rispetto alla somministrazione a digiuno. Pertanto, roxadustat può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Roxadustat si lega ampiamente alle proteine plasmatiche umane (circa al 99%), prevalentemente all'albumina. Il rapporto sangue-plasma di roxadustat è dello 0,6. Il volume apparente di distribuzione allo *steady-state* è di 24 L.

Biotrasformazione

In base ai dati *in vitro*, roxadustat è un substrato degli enzimi di CYP2C8 e UGT1A9, nonché di BCRP, OATP1B1, OAT1 e OAT3. Roxadustat non è un substrato di OATP1B3 o P-gp. Roxadustat è metabolizzato principalmente in idrossi-roxadustat e roxadustat-O-glucuronide. Roxadustat non modificato era il componente principale circolante nel plasma umano; nessun metabolita rilevabile nel plasma umano ha costituito più del 10% dell'esposizione materiale totale correlata al farmaco e non sono stati osservati metaboliti specifici umani.

Eliminazione

L'emivita efficace media ($t_{1/2}$) di roxadustat è di circa 15 ore nei pazienti con MRC.

La clearance corporea totale apparente (CL/F) di roxadustat è di 1,1 L/ora nei pazienti con MRC non in dialisi e di 1,4 L/ora nei pazienti con MRC in dialisi. Roxadustat e i suoi metaboliti non vengono eliminati in modo significativo dall'emodialisi.

Quando roxadustat radiomarcato è stato somministrato per via orale a soggetti sani, il recupero medio della radioattività è stato del 96% (50% nelle feci, 46% nelle urine). Nelle feci, il 28% della dose è stato escreto come roxadustat non modificato. Meno del 2% della dose è stato recuperato nelle urine come roxadustat non modificato.

Popolazioni speciali

Effetti dell'età, del sesso, del peso corporeo e dell'etnia

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di roxadustat in base a età (≥ 18), sesso, etnia, peso corporeo, funzionalità renale (eGFR) o stato di dialisi in pazienti adulti con anemia dovuta a MRC.

Emodialisi

Nei pazienti con MRC dipendenti da dialisi, non sono state osservate differenze marcate nei valori dei parametri farmacocinetici quando roxadustat è stato somministrato 2 ore prima o 1 ora dopo l'emodialisi. La dialisi è una via trascurabile di eliminazione totale di roxadustat.

Compromissione epatica

Dopo una singola dose di 100 mg di roxadustat, l'AUC media di roxadustat è risultata maggiore del 23% e la C_{max} media è risultata minore del 16% nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) e funzionalità renale normale rispetto ai soggetti con funzionalità epatica e renale normale. I soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) e funzionalità renale normale hanno mostrato un aumento dell'AUC_{inf} di roxadustat non legato (+70%) rispetto ai soggetti sani.

La farmacocinetica di roxadustat nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) non è stata studiata.

Interazioni farmacologiche

In base ai dati *in vitro*, roxadustat è un inibitore di CYP2C8, BCRP, OATP1B1 e OAT3 (vedere paragrafo 4.5). La farmacocinetica di rosiglitazone (substrato di CYP2C8 moderatamente sensibile) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di roxadustat. Roxadustat potrebbe essere un inibitore di UGT1A1 intestinale ma non epatico e non ha mostrato inibizione di altri enzimi CYP del metabolismo o trasportatori, oppure induzione di enzimi CYP a concentrazioni clinicamente rilevanti. Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo di carbone attivo orale o di omeprazolo sulla farmacocinetica di roxadustat. Clopidogrel non ha effetti sull'esposizione di roxadustat in pazienti con MRC.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dose ripetuta

Nello studio a dosi ripetute intermittenti di 26 settimane condotto in ratti Sprague-Dawley o Fisher, roxadustat a circa 4-6 volte l'AUC totale alla dose umana massima raccomandata (*Maximum Recommended Human Dose* - MRHD) ha mostrato risultati istopatologici tra cui valvulopatie delle valvole aortica e atrioventricolare (A-V). Questi risultati erano presenti negli animali sopravvissuti alla data di terminazione nonché negli animali sottoposti precocemente a eutanasia in stato morente. Inoltre, gli effetti non erano completamente reversibili perché erano presenti anche in animali alla fine di un periodo di recupero di 30 giorni.

Negli studi di tossicità a dose ripetuta condotti su animali sani è stata osservata una risposta farmacologica esagerata che ha determinato una eritropoiesi eccessiva.

Sono state osservate variazioni ematologiche quali riduzioni delle piastrine circolanti e aumenti del tempo di tromboplastina parziale attivata e del tempo di protrombina nei ratti a partire da circa 2 volte l'AUC totale alla MRHD. Sono stati osservati trombi nel midollo osseo (esposizioni sistemiche di circa 7 volte l'AUC totale alla MRHD nei ratti), nei reni (esposizioni sistemiche di circa 5-6 volte l'AUC totale alla MRHD nei ratti), nei polmoni (esposizioni sistemiche di circa 8 volte e 2 volte l'AUC totale alla MRHD rispettivamente nei ratti e nelle scimmie cynomolgus) e nel cuore (esposizioni sistemiche di circa 4-6 volte l'AUC totale alla MRHD nei ratti).

Sicurezza cerebrale

Nello studio a dosi ripetute intermittenti di 26 settimane condotto in ratti Sprague-Dawley, un animale ha mostrato un reperto istologico di necrosi cerebrale e gliosi a circa 6 volte l'AUC totale alla MRHD. Nei ratti Fisher, trattati per la stessa durata, è stata osservata necrosi del cervello/ippocampo complessivamente in quattro animali a circa 3-5 volte l'AUC totale alla MRHD.

Le scimmie cynomolgus trattate in modo intermittente con roxadustat per 22 o 52 settimane non hanno mostrato reperti simili a esposizioni sistemiche fino a circa 2 volte l'AUC totale alla MRHD.

Carcinogenicità e mutagenicità

Roxadustat è risultato negativo nel test di mutagenicità di Ames *in vitro*, nel test di aberrazione cromosomica *in vitro* in linfociti provenienti da sangue periferico umano e in un test del micronucleo *in vivo* nei topi a 40 volte la MRHD in base a una dose umana equivalente.

Negli studi di carcinogenicità condotti nei topi e nei ratti, gli animali sono stati trattati con roxadustat al regime di dosaggio clinico di tre volte alla settimana. In considerazione dell'eliminazione rapida di roxadustat nei roditori, le esposizioni sistemiche non sono state continue per l'intero periodo di somministrazione. Pertanto, i possibili effetti cancerogeni fuori target potrebbero essere sottostimati.

Nello studio di carcinogenicità di 2 anni nei topi è stato osservato un aumento significativo dell'incidenza di carcinoma polmonare broncoalveolare nei gruppi trattati a dose bassa e a dose elevata (esposizioni sistemiche circa 1 volta e circa 3 volte l'AUC totale alla MRHD). È stato osservato un aumento significativo del fibrosarcoma sottocutaneo nelle femmine del gruppo trattato a dose elevata (esposizioni sistemiche circa 3 volte l'AUC totale alla MRHD).

Nello studio di carcinogenicità di 2 anni nei ratti è stato osservato un aumento significativo dell'incidenza di adenoma della ghiandola mammaria al livello di dose intermedio (esposizione sistemica inferiore a 1 volta l'AUC totale alla MRHD). Tuttavia, il risultato non era correlato alla dose e l'incidenza di questa forma di tumore è stata minore al livello di dose massimo valutato (esposizione sistemica circa 2 volte l'AUC totale alla MRHD) e pertanto non è stato considerato correlato al prodotto oggetto di studio.

Negli studi clinici non sono stati osservati risultati simili a quelli degli studi di carcinogenicità nei topi e nei ratti.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Roxadustat non ha avuto effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità nei ratti maschi o femmine trattati con una dose circa 4 volte l'esposizione umana alla MRHD. Tuttavia, al livello di dose senza effetto avverso osservabile (*No Observed Adverse Effect Level* - NOAEL) nei ratti maschi, si sono verificate riduzioni del peso degli epididimi e delle vescicole seminali (con liquido) senza effetti sulla fertilità maschile. Il NOAEL per qualsiasi risultato relativo agli organi riproduttivi maschili era di 1,6 volte la MRHD. Nei ratti femmine, a questo livello di dose si sono verificati aumenti del numero di embrioni non vitali e di perdite post-impianto rispetto agli animali di controllo.

I risultati degli studi di tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo condotti in ratti e conigli hanno mostrato riduzione del peso corporeo medio del feto o dei neonati, aumento del peso medio della placenta, degli aborti spontanei e della mortalità dei neonati.

Femmine di ratto Sprague-Dawley gravide trattate con roxadustat ogni giorno dall'impianto fino alla chiusura del palato duro (giorni di gestazione 7-17) hanno mostrato una riduzione del peso corporeo fetale e un aumento delle alterazioni scheletriche a circa 6 volte l'AUC totale alla MRHD. Roxadustat non ha avuto alcun effetto sulla sopravvivenza fetale post-impianto.

Femmine gravide di coniglio neozelandese sono state trattate con roxadustat ogni giorno dal giorno 7 di gestazione fino al giorno 19 di gestazione ed è stato praticato un taglio cesareo al giorno 29 di gestazione. La somministrazione di roxadustat a esposizioni sistemiche fino a circa 3 volte l'AUC totale alla MRHD non ha mostrato reperti embrio-fetali. Tuttavia, una femmina ha abortito a circa 1 volta l'AUC totale alla MRHD e 2 femmine hanno abortito a circa 3 volte l'AUC totale alla MRHD; le femmine che hanno abortito erano magre.

Nello studio sullo sviluppo perinatale/postnatale condotto in ratti Sprague-Dawley, le femmine gravide sono state trattate con roxadustat ogni giorno dal giorno 7 di gestazione fino al giorno 20 di allattamento. Durante il periodo di allattamento, i piccoli delle femmine trattate con roxadustat a circa 2 volte la C_{max} totale alla MRHD hanno mostrato una mortalità elevata durante il periodo di pre-svezzamento e sono stati sottoposti a eutanasia allo svezzamento. I piccoli delle femmine trattate con roxadustat a dosi che hanno determinato esposizioni sistemiche di circa 3 volte l'esposizione umana alla MRHD hanno mostrato una riduzione significativa della sopravvivenza a 21 giorni dalla nascita (indice di allattamento) rispetto ai piccoli di controllo.

In uno studio di allevamento incrociato, gli effetti più marcati sulla vitalità dei piccoli di ratto sono stati osservati nei piccoli esposti a roxadustat solo dopo la nascita e la vitalità dei piccoli esposti a roxadustat fino al parto è risultata inferiore rispetto a quella dei piccoli non esposti.

Lo studio di allevamento incrociato in cui piccoli di ratti non esposti sono stati cresciuti da femmine trattate con roxadustat (dose umana equivalente a circa 2 volte la MRHD), ha mostrato la presenza di roxadustat nel plasma dei piccoli, a indicare il passaggio del farmaco attraverso il latte. Il latte di queste femmine conteneva roxadustat. I piccoli che sono stati esposti a latte contenente roxadustat hanno mostrato un tasso di sopravvivenza inferiore (85,1%) rispetto ai piccoli di femmine non trattate cresciuti da femmine non trattate (tasso di sopravvivenza del 98,5%). Anche il peso corporeo medio dei piccoli esposti a roxadustat sopravvissuti durante il periodo di allattamento è risultato inferiore rispetto ai piccoli di controllo (nessuna esposizione *in utero* - nessuna esposizione attraverso il latte).

Sicurezza cardiovascolare

Uno studio farmacologico di sicurezza cardiovascolare ha mostrato aumenti della frequenza cardiaca dopo una singola somministrazione di 100 mg/kg di roxadustat alle scimmie. Non vi è stato alcun effetto sull'hERG o sull'ECG. Altri studi farmacologici di sicurezza condotti nei ratti hanno mostrato che roxadustat ha ridotto la resistenza periferica totale seguita da un aumento riflesso nella frequenza cardiaca a partire da circa sei volte l'esposizione alla MRHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (E460 (i))

Croscarmellosa sodica (E468)

Povidone (E1201)

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento con film

Polivinile alcool (E1203)

Talco (E553b)

Macrogol (E1521)

Lacca di alluminio rosso allura AC (E129)

Titanio diossido (E171)

Lecitina (di soia) (E322)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibile per dose unitaria in PVC/alluminio in astucci di cartone. Confezioni: 12 x 1 e 36 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/21/1574/001- 005

36 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/21/1574/006 – 010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 agosto 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Evrenzo 20 mg compresse rivestite con film
roxadustat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 20 mg di roxadustat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, tracce di lecitina di soia e lacca di alluminio rosso allura AC (E129).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

12x1 compresse rivestite con film
36x1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non masticare, rompere o frantumare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/21/1574/001 12 compresse rivestite con film
EU/1/21/1574/006 36 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

evrenzo 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Evrenzo 20 mg compresse
roxadustat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Evrenzo 50 mg compresse rivestite con film
roxadustat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di roxadustat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, tracce di lecitina di soia e lacca di alluminio rosso allura AC (E129).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

12x1 compresse rivestite con film
36x1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non masticare, rompere o frantumare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/21/1574/002 12 compresse rivestite con film
EU/1/21/1574/007 36 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

evrenzo 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Evrenzo 50 mg compresse
roxadustat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Evrenzo 70 mg compresse rivestite con film
roxadustat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 70 mg di roxadustat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, tracce di lecitina di soia e lacca di alluminio rosso allura AC (E129).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

12x1 compresse rivestite con film
36x1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non masticare, rompere o frantumare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/21/1574/003 12 compresse rivestite con film
EU/1/21/1574/008 36 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

evrenzo 70 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Evrenzo 70 mg compresse
roxadustat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Evrenzo 100 mg compresse rivestite con film
roxadustat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 100 mg di roxadustat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, tracce di lecitina di soia e lacca di alluminio rosso allura AC (E129).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

12x1 compresse rivestite con film
36x1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non masticare, rompere o frantumare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/21/1574/004 12 compresse rivestite con film
EU/1/21/1574/009 36 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

evrenzo 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Evrenzo 100 mg compresse
roxadustat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Evrenzo 150 mg compresse rivestite con film
roxadustat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 150 mg di roxadustat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, tracce di lecitina di soia e lacca di alluminio rosso allura AC (E129).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

12x1 compresse rivestite con film
36x1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non masticare, rompere o frantumare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/21/1574/005 12 compresse rivestite con film
EU/1/21/1574/010 36 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

evrenzo 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Evrenzo 150 mg compresse
roxadustat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Evrenzo 20 mg compresse rivestite con film
Evrenzo 50 mg compresse rivestite con film
Evrenzo 70 mg compresse rivestite con film
Evrenzo 100 mg compresse rivestite con film
Evrenzo 150 mg compresse rivestite con film
roxadustat

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Evrenzo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Evrenzo
3. Come prendere Evrenzo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Evrenzo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Evrenzo e a cosa serve

Cos'è Evrenzo

Evrenzo è un medicinale che aumenta il numero di globuli rossi e il livello di emoglobina nel sangue. Contiene il principio attivo roxadustat.

A cosa serve Evrenzo

Evrenzo è usato per trattare gli adulti con anemia sintomatica che si sviluppa nei pazienti affetti da malattia renale cronica. L'anemia è una condizione caratterizzata da un numero insufficiente di globuli rossi e da un livello di emoglobina eccessivamente basso. Di conseguenza, l'organismo potrebbe non ricevere una quantità sufficiente di ossigeno. L'anemia può causare sintomi quali stanchezza, debolezza o respiro affannoso.

Come agisce Evrenzo

Roxadustat, il principio attivo di Evrenzo, agisce aumentando il livello del fattore inducibile da ipossia, una sostanza presente nell'organismo che aumenta la produzione di globuli rossi quando i livelli di ossigeno sono bassi. Aumentando i livelli di tale fattore, il medicinale incrementa la produzione di globuli rossi e i livelli di emoglobina (la proteina che trasporta l'ossigeno, contenuta nei globuli rossi). Questo aumenta l'apporto di ossigeno all'organismo e potrebbe ridurre i sintomi dell'anemia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Evrenzo

Non prenda Evrenzo

- se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale. Evrenzo contiene lecitina di soia
- se è allergico a roxadustat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è in corso una gravidanza da più di 6 mesi (è inoltre consigliabile evitare questo medicinale all'inizio della gravidanza - vedere il paragrafo relativo alla gravidanza)
- se sta allattando con latte materno.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Evrenzo:

- se soffre di epilessia o se ha avuto in passato convulsioni o attacchi convulsivi
- se mostra segni e sintomi di un'infezione, che potrebbero comprendere febbre, sudorazione o brividi, mal di gola, naso che cola, respiro affannoso, sensazione di debolezza, confusione, tosse, vomito, diarrea o mal di stomaco, sensazione di bruciore quando urina, pelle arrossata o dolente oppure piaghe sul corpo
- se soffre di una patologia del fegato.

La malattia renale cronica e l'anemia possono aumentare il rischio di eventi cardiovascolari e di morte. La gestione dell'anemia è importante. Il medico le monitorerà l'emoglobina e terrà inoltre conto del suo regime di trattamento perché il trattamento per l'anemia e il passaggio tra diversi trattamenti per l'anemia potrebbero avere altresì un impatto negativo sulla salute cardiovascolare.

Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista:

- se sviluppa coaguli di sangue:
 1. nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda, TVP), i cui sintomi possono comprendere dolore e/o gonfiore alle gambe, crampi o sensazione di calore nella gamba interessata;
 2. nei polmoni (embolia polmonare, EP), i cui sintomi possono comprendere improvviso respiro affannoso, dolore toracico (in genere peggiore quando si respira), sensazione di ansia, capogiro, leggera confusione mentale o mancamento, palpitazioni, tosse (talvolta con sangue);
 3. nell'accesso dell'emodialisi (trombosi dell'accesso vascolare, TAV) che impediscono all'accesso vascolare di funzionare; i sintomi possono comprendere gonfiore, arrossamento, indurimento o ispessimento della pelle intorno all'accesso, trasudamento nella sede dell'accesso, assenza di sensazione di vibrazione ("brivido") nell'area dell'accesso;
- se ha una crisi convulsiva (convulsione o attacco) o possibili segni premonitori di una crisi convulsiva, quali mal di testa, irritabilità, paura, confusione o sensazioni insolite;
- se mostra segni e sintomi di un'infezione, che comprendono febbre, sudorazione o brividi, mal di gola, naso che cola, respiro affannoso, sensazione di debolezza o svenimento, confusione, tosse, vomito, diarrea o mal di stomaco, sensazione di bruciore quando urina, pelle arrossata o dolente oppure piaghe sul corpo.
- se mostra segni e sintomi di un ictus (accidente cerebrovascolare), che comprendono debolezza improvvisa o intorpidimento del viso, delle braccia o delle gambe, soprattutto in un lato del corpo, confusione improvvisa, difficoltà nel parlare o nella comprensione, improvvisa difficoltà nella visione in uno o entrambi gli occhi, intenso mal di testa, perdita di coscienza o svenimento, crisi convulsive (attacchi epilettici), perdita di coordinazione, perdita di equilibrio.

Un uso inappropriato può determinare un aumento delle cellule del sangue e conseguentemente addensare il sangue. Questo può causare problemi potenzialmente fatali al cuore o ai vasi sanguigni.

Bambini e adolescenti

Non dia Evrenzo a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni perché non sono disponibili informazioni sufficienti sul suo utilizzo in questa fascia di età.

Altri medicinali ed Evrenzo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Evrenzo può influire sull'azione di questi medicinali oppure questi medicinali possono influire sull'azione di Evrenzo.

In particolare, informi il medico o il farmacista se ha assunto o sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali per ridurre i livelli di fosfato nel sangue (detti leganti del fosfato) oppure altri medicinali o integratori che contengono calcio, ferro, magnesio o alluminio (detti cationi multivalenti), quali sevelamer carbonato o acetato di calcio. Deve prendere Evrenzo almeno 1 ora dopo questi medicinali o integratori. In caso contrario, roxadustat non sarà assorbito correttamente dall'organismo
- un medicinale per trattare la gotta, chiamato probenecid
- medicinali usati per ridurre il colesterolo, quali simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina (detti anche "statine") o gemfibrozil
- altri medicinali usati per trattare l'anemia, quali agenti stimolanti l'eritropoiesi.

Se assume normalmente uno qualsiasi di questi medicinali, il medico potrebbe cambiarlo e prescrivere un medicinale diverso da usare durante il trattamento con Evrenzo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, si rivolga al medico. Evrenzo potrebbe avere effetti dannosi sul feto. Evrenzo non è raccomandato nei primi 6 mesi di gravidanza e non deve essere assunto negli ultimi 3 mesi di gravidanza. Le donne in grado di iniziare una gravidanza che assumono Evrenzo devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Evrenzo e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di Evrenzo. Se usa un contraccettivo ormonale, dovrà usare anche un metodo barriera, quale un preservativo o il diaframma.

Non allatti al seno se è in trattamento con Evrenzo. Non è noto se Evrenzo passi nel latte materno e possa danneggiare il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Come effetto indesiderato, possono verificarsi crisi convulsive (vedere paragrafo 4).

Evrenzo contiene lattosio, lecitina di soia e lacca di alluminio rosso allura AC

Evrenzo contiene zucchero (lattosio), tracce di arachidi e soia (lecitina di soia) e un colorante azoico (lacca di alluminio rosso allura AC). Se è stato informato dal medico di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri o se è allergico alle arachidi, alla soia o ai coloranti azoici, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Evrenzo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico le dirà quale dose di Evrenzo prendere.

Il medico le controllerà regolarmente i livelli di emoglobina e aumenterà o ridurrà la dose in base a tali livelli.

Evrenzo si prende per bocca sotto forma di compresse.

Come prendere Evrenzo

- Prenda la dose di Evrenzo tre volte alla settimana se non indicato diversamente dal medico

- Non prenda mai Evrenzo in giorni consecutivi
- Prenda Evrenzo negli stessi tre giorni ogni settimana
- Evrenzo può essere preso con cibo o tra un pasto e l'altro
- Deglutisca le compresse intere
- Non mastichi, rompa o frantumi le compresse

Prenda Evrenzo almeno 1 ora dopo aver preso i medicinali che riducono i livelli di fosfato nel sangue (detti leganti del fosfato) o altri medicinali o integratori che contengono calcio, ferro, magnesio o alluminio (detti cationi multivalenti).

Schema di somministrazione

Schema di somministrazione 3 volte a settimana

Evrenzo è fornito in un blister contenente medicinale per 4 settimane (12 compresse), diviso in 4 file. Ogni fila contiene 1 settimana di medicinale (3 compresse). Si accerti di prendere le compresse dalla stessa fila per ogni settimana.

La dose è compresa tra 20 mg tre volte alla settimana fino a un massimo di 400 mg tre volte alla settimana.

Diverse frequenze di somministrazione

In casi eccezionali (in base ai livelli di emoglobina), il medico potrebbe decidere di ridurre la dose di Evrenzo a 20 mg due volte o una volta alla settimana. In tal caso, il medico le dirà in quali giorni della settimana dovrà prendere la dose.

Necessità di più di 1 compressa per compensare una dose

Nella maggior parte dei casi, si avrà 1 blister al mese. Se la dose richiede più di 1 blister, dovrà prendere una compressa da ogni blister per giorno di somministrazione. Il medico le spiegherà quando e quante compresse prendere.

Il medico le monitorerà il livello di emoglobina e potrebbe sospendere temporaneamente il trattamento se il livello di emoglobina dovesse diventare troppo elevato. Non inizi nuovamente il trattamento fino a quando non glielo dirà il medico. Il medico le dirà quale dose di Evrenzo prendere e quando iniziarne nuovamente l'assunzione.

Se prende più Evrenzo di quanto deve

Se prende più compresse o una dose più alta di quanto deve, si rivolga immediatamente al medico.

Se dimentica di prendere Evrenzo

- Non prenda mai una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
- Se mancano più di 24 ore (1 giorno) alla dose programmata successiva, prenda la dose dimenticata il prima possibile e prenda la dose successiva nel giorno programmato successivo.
- Se mancano meno di 24 ore (1 giorno) alla dose programmata successiva, non assuma la dose dimenticata e prenda la dose successiva nel giorno programmato successivo.

Se interrompe il trattamento con Evrenzo

Non smetta di prendere questo medicinale a meno che non glielo abbia detto il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni possibili effetti indesiderati potrebbero essere gravi. Si rivolga immediatamente al medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti:

- coagulo di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda, TVP) (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- coagulo di sangue nei polmoni (embolia polmonare) (può manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- coagulo di sangue nell'accesso dell'emodialisi (trombosi dell'accesso vascolare, TAV) che causa la chiusura dell'accesso vascolare o ne interrompe il funzionamento se sta usando una fistola o un innesto per l'accesso della dialisi (può manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- ictus (accidente cerebrovascolare) (può manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- bassi livelli di piastrine nel sangue (trombocitopenia) (può manifestarsi fino a 1 persona su 10) che possono presentarsi come lividi inspiegabili o come eruzione cutanea con piccole chiazze rosse (chiamate petecchie), sanguinamento prolungato da tagli della pelle, sanguinamento dalle gengive o dal naso, sangue nelle urine o nelle feci, sanguinamento nel bianco degli occhi
- convulsioni e segni premonitori di convulsioni (convulsioni o attacchi) (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- sepsi, una infezione grave o, in rari casi, rischiosa per la vita (può manifestarsi fino a 1 persona su 10).
- rossore e sfaldamento della pelle su un'ampia superficie del corpo, che potrebbe essere pruriginosa o dolorosa (dermatite esfoliativa) (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- quantità di potassio aumentata
- pressione arteriosa alta (ipertensione)
- nausea
- diarrea
- gonfiore dovuto a ritenzione di liquidi negli arti (edema periferico)

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- difficoltà a dormire (insonnia)
- mal di testa
- vomito
- costipazione
- bassi livelli di piastrine nel sangue (trombocitopenia).

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100):

- quantità di bilirubina nel sangue aumentata

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- funzione tiroidea diminuita
- rame ematico aumentato

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Evrenzo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Evrenzo

Evrenzo 20 mg:

- il principio attivo è roxadustat. Ogni compressa contiene 20 mg di roxadustat.

Evrenzo 50 mg:

- il principio attivo è roxadustat. Ogni compressa contiene 50 mg di roxadustat.

Evrenzo 70 mg:

- il principio attivo è roxadustat. Ogni compressa contiene 70 mg di roxadustat.

Evrenzo 100 mg:

- il principio attivo è roxadustat. Ogni compressa contiene 100 mg di roxadustat.

Evrenzo 150 mg:

- il principio attivo è roxadustat. Ogni compressa contiene 150 mg di roxadustat.

Gli altri componenti sono:

- nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460), croscarmellosa sodica (E468), povidone (E1201), magnesio stearato (E470b)
- rivestimento con film: polivinile alcol (E1203), talco (E553b), macrogol (E1521), lacca di alluminio rosso allura AC (E129), titanio diossido (E171), lecitina (di soia) (E322)

Descrizione dell'aspetto di Evrenzo e contenuto della confezione

Le compresse di Evrenzo 20 mg sono compresse rivestite con film ovali, di colore rosso, con inciso "20" su un lato.

Le compresse di Evrenzo 50 mg sono compresse rivestite con film ovali, di colore rosso, con inciso "50" su un lato.

Le compresse di Evrenzo 70 mg sono compresse rivestite con film rotonde, di colore rosso, con inciso "70" su un lato.

Le compresse di Evrenzo 100 mg sono compresse rivestite con film ovali, di colore rosso, con inciso "100" su un lato.

Le compresse di Evrenzo 150 mg sono compresse rivestite con film a forma di mandorla, di colore rosso, con inciso "150" su un lato.

Evrenzo è disponibile in blister divisibili per dose unitaria in PVC/alluminio, in confezioni da 12 x 1 compresse rivestite con film e 36 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Paesi Bassi

Produttore

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLA(E) AUTORIZZAZIONE(I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per roxadustat, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulle condizioni vascolari ischemiche a livello del sistema nervoso centrale provenienti da studi clinici, dalla letteratura, dalle segnalazioni spontanee che includono in alcuni casi una stretta relazione temporale, un de-challenge e un re-challenge positivo e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra roxadustat e l'infarto cerebrale sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sui prodotti contenenti roxadustat devono essere modificate di conseguenza. Inoltre, sulla base delle preoccupazioni espresse dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, riferite al fatto che le informazioni attuali sulla trombocitopenia riportate nel foglio illustrativo potrebbero suggerire che i sintomi elencati al paragrafo 4 possano interessare fino a 1 persona su 10, il PRAC ha concluso che le informazioni sui prodotti contenenti roxadustat devono essere modificate per evitare questa interpretazione errata.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su roxadustat il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale/dei medicinali contenente/i roxadustat sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.