

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evrenzo 20 mg pilloli miksija b'rita
Evrenzo 50 mg pilloli miksija b'rita
Evrenzo 70 mg pilloli miksija b'rita
Evrenzo 100 mg pilloli miksija b'rita
Evrenzo 150 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Evrenzo 20 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 20 mg roxadustat.

Evrenzo 50 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 50 mg roxadustat.

Evrenzo 70 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 70 mg roxadustat.

Evrenzo 100 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 100 mg roxadustat.

Evrenzo 150 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 150 mg roxadustat.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf
Kull pillola ta' 20 mg miksija b'rita fiha 40.5 mg lactose, 0.9 mg Allura Red AC aluminium lake u 0.21 mg leċitina tas-sojja.
Kull pillola ta' 50 mg miksija b'rita fiha 101.2 mg lactose, 1.7 mg Allura Red AC aluminium lake u 0.39 mg leċitina tas-sojja.
Kull pillola ta' 70 mg miksija b'rita fiha 141.6 mg lactose, 2.1 mg Allura Red AC aluminium lake u 0.47 mg leċitina tas-sojja.
Kull pillola ta' 100 mg miksija b'rita fiha 202.4 mg lactose, 2.8 mg Allura Red AC aluminium lake u 0.63 mg leċitina tas-sojja.
Kull pillola ta' 150 mg miksija b'rita fiha 303.5 mg lactose, 3.7 mg Allura Red AC aluminium lake u 0.84 mg leċitina tas-sojja.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli miksija b'rita (pilloli).

Evrenzo pilloli ta' 20 mg
Pilloli ħomor, ovali (madwar 8 mm × 4 mm) b'"20" imnaqqxa fuq naħa waħda.

Evrenzo pilloli ta' 50 mg
Pilloli ħomor, ovali (madwar 11 mm × 6 mm) b'"50" imnaqqxa fuq naħa waħda.

Evrenzo pilloli ta' 70 mg

Pilloli ħomor, tondi (madwar 9 mm) b'“70” imnaqqxa fuq naħa waħda.

Evrenzo pilloli ta' 100 mg

Pilloli ħomor, ovali (madwar 14 mm × 7 mm) b'“100” imnaqqxa fuq naħa waħda.

Evrenzo pilloli ta' 150 mg

Pilloli ħomor, forma ta' lewża (madwar 14 mm × 9 mm) b'“150” imnaqqxa fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Evrenzo huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'anemija sintomatika assoċjata ma' mard kroniku tal-kliwi (CKD, *chronic kidney disease*).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'roxadustat għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni tal-anemija. Il-kawżi l-oħra kollha ta' anemija għandhom jiġu evalwati qabel ma tinbeda t-terapija b'Evrenzo, u meta jiġi deċiż li tiżdied id-doża.

Is-sintomi tal-anemija u l-konsegwenzi tagħha jistgħu jvarjaw mal-età, is-sess, u t-tagħbija totali tal-marda; il-kors kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent individwali jehtieġ li jiġu evalwati minn tabib. Minbarra l-preżenza ta' sintomi ta' anemija, kriterji bħar-rata tat-tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina (Hb), ir-rispons preċedenti għal terapija bil-ħadid, u r-riskju ta' bżonn ta' trasfużjoni ta' ċelloli ħomor tad-dem (RBC, *red blood cell*) jistgħu jkunu ta' rilevanza fl-evalwazzjoni tal-kors kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent individwali.

Pożoloġija

Id-doża xierqa ta' roxadustat għandha tittiehed mill-ħalq tliet darbiet fil-ġimgħa u mhux fi granet konsekuttivi.

Id-doża għandha tkun individwalizzata biex tikseb u żżomm il-livelli fil-mira tal-Hb ta' bejn 10 u 12 g/dL kif deskritt hawn taħt.

It-trattament b'roxadustat m'għandux jitkompla wara 24 ġimgħa ta' terapija jekk ma tinkisibx zieda klinikament sinifikanti fil-livelli tal-Hb. Għandhom jinstabu spjegazzjonijiet alternattivi, flimkien ma' trattament, għar-rispons mhux adegwat qabel ma jerġa' jinbeda Evrenzo.

Doża tal-bidu meta jinbeda t-trattament

Għandu jiġi żgurat li hemm hażniet adegwati tal-ħadid qabel ma jinbeda t-trattament.

Pazjenti li bħalissa mhumiex qed jiġu ttrattati b'agent li jstimula l-eritropoezi (ESA, erythropoiesis-stimulating agent)

Għal pazjenti li se jibdew trattament għall-anemija u li qatt qabel ma ġew ittrattati b'ESA, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' roxadustat hija 70 mg tliet darbiet fil-ġimgħa f'pazjenti li jiżnu inqas minn 100 kg u 100 mg tliet darbiet fil-ġimgħa f'pazjenti li jiżnu 100 kg u iktar.

Pazjenti li jinqalbu minn ESA

Pazjenti li attwalment qed jiġu ttrattati b'ESA jistgħu jinqalbu fuq roxadustat, madankollu, il-konverżjoni ta' pazjenti fuq id-dijalisi li mill-bqija jkunu stabbli u jkunu qed jirċievu trattament b'ESA għandha tiġi kkunsidrata biss meta jkun hemm raġuni klinika valida (ara sezzjonijiet 4.4 and 5.1).

Il-konverżjoni ta' pazjenti li mhumiex fuq dijaliżi li mill-bqija jkunu stabbli u jkunu qed jirċievu trattament b'ESA ma gietx investigata. Id-deċiżjoni jekk dawn il-pazjenti għandhomx jiġu ttrattati b'roxadustat għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għall-pazjent individwali.

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' roxadustat hija bbażata fuq id-doża medja ta' ESA preskritta fl-4 ġimghat qabel il-konverżjoni (ara Tabella 1). L-ewwel doża ta' roxadustat għandha tissostitwixxi d-doża skedata li jmiss tal-ESA attwali.

Tabella 1. Doži tal-bidu ta' roxadustat li għandhom jittiehdu tliet darbiet fil-ġimgha f'pazjenti li jinqalbu minn ESA

Doża ta' darbepoetin alfa ġol-vini jew taht il-ġilda (mikrogrammi/ġimgha)	Doża ta' epoetin ġol-vini jew taht il-ġilda (IU/ġimgha)	Doża ta' methoxy polyethylene glycol-epoetin beta ġol-vini jew taht il-ġilda (mikrogrammi/xahar)	Doża ta' roxadustat (milligrammi tliet darbiet fil-ġimgha)
Inqas minn 25	Inqas minn 5 000	Inqas minn 80	70
25 sa inqas minn 40	5 000 sa 8 000	80 sa u inkluż 120	100
40 sa u inkluż 80	Iktar minn 8 000 sa u inkluż 16 000	Iktar minn 120 sa u inkluż 200	150
Iktar minn 80	Iktar minn 16 000	Iktar minn 200	200

ESA: aġent li jstimula l-eritropoeżi

Aġġustament tad-doża u monitoraġġ tal-Hb

Id-doża ta' manutenzjoni individwalizzata tvarja minn 20 mg sa 400 mg tliet darbiet fil-ġimgha (ara s-sezzjoni *doża massima rakkomandata*). Il-livelli tal-Hb għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn sakemm jinkiseb u jiġi stabbilizzat il-livell ta' Hb mixtieq ta' 10 sa 12 g/dL, u mbagħad kull 4 ġimghat, jew kif indikat klinikament.

Id-doża ta' roxadustat tista' tiġi aġġustata gradwalment 'il fuq jew 'il isfel mid-doża tal-bidu 4 ġimghat wara l-bidu tat-trattament, u mbagħad kull 4 ġimghat hliet jekk l-Hb jiżdied b'aktar minn 2 g/dL, f'liema każ id-doża għandha titnaqqas b'pass wiehed immedjatament. Meta wiehed jaġġusta d-doża ta' roxadustat, għandu jiġi kkunsidrat il-livell attwali tal-Hb u r-rata reċenti ta' bidla fil-livell ta' Hb matul l-aħħar 4 ġimghat, u għandhom jiġu segwiti l-passi ta' aġġustament tad-doża skont l-algoritmu ta' aġġustament tad-doża deskritt fit-Tabella 2.

L-aġġustamenti gradwali tad-doża 'il fuq jew 'il isfel għandhom isegwu s-sekwenza tad-doži disponibbli:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (biss għal pazjenti b'CKD li qeghdin fuq dijaliżi).

Tabella 2. Regoli ta' aġġustament tad-doża

Bidla f'Hb matul l-4 ġimghat ta' qabel*	Livell attwali ta' Hb (g/dL):			
	Inqas minn 10.5	10.5 sa 11.9	12.0 sa 12.9	13.0 jew ogħla
Il-bidla fil-valur ta' iktar minn +1.0 g/dL	L-ebda bidla	Naqqas id-doża bi grad wiehed	Naqqas id-doża bi grad wiehed	Tagħtix id-doża, immonitorja l-livell tal-Hb u erġa' ibda aġti d-doża meta l-Hb ikun inqas minn 12.0 g/dL, f' doża li tnaqqset b'żewġ gradi
Il-bidla fil-valur ta' bejn -1.0 u +1.0 g/dL	Żid id-doża bi grad wiehed	L-ebda bidla	Naqqas id-doża bi grad wiehed	
Il-bidla fil-valur ta' inqas minn -1.0 g/dL	Żid id-doża bi grad wiehed	Żid id-doża bi grad wiehed	L-ebda bidla	

Bidla f'Hb matul l-4 ġimgħat ta' qabel*	Livell attwali ta' Hb (g/dL):			
	Inqas minn 10.5	10.5 sa 11.9	12.0 sa 12.9	13.0 jew ogħla

Id-doża ta' roxadustat m'għandhiex tiġi aġġustata aktar ta' spiss minn darba kull 4 ġimgħat, hlief jekk il-Hb jiżdied b'aktar minn 2 g/dL fi kwalunkwe mument matul perjodu ta' 4 ġimgħat, f'liema każ id-doża għandha titnaqqas bi grad wieħed immedjatement.

* Bidla fl-emoglobina (Hb) matul l-4 ġimgħat ta' qabel = (il-valur preżenti tal-Hb) – (il-valur preċedenti tal-Hb meħud 4 ġimgħat qabel).

F'każ li jkun meħtieġ tnaqqis addizzjonali tad-doża għal pazjent li diġà qiegħed fuq l-inqas doża (20 mg tliet darbiet fil-ġimgħa), tnaqqas id-doża ta' 20 mg billi taqşam il-pillola, iżda naqqas il-frekwenza tad-doża għal darbtejn fil-ġimgħa. F'każ li jkun meħtieġ iktar tnaqqis fid-doża, il-frekwenza tad-doża tista' tkompli titnaqqas għal darba fil-ġimgħa.

Doża ta' manutenzjoni

Wara li l-livelli tal-Hb jistabbilizzaw għal bejn 10 sa 12 g/dL, il-livelli tal-Hb għandhom ikomplu jiġu mmonitorjati regolarment u għandhom jiġu segwiti r-regoli għall-aġġustament tad-doża (ara t-Tabella 2).

Pazjenti li jibdwu id-dijalisi waqt li jkunu qegħdin fuq trattament b'roxadustat

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament speċifiku fid-doża ta' pazjenti b'CKD li jibdwu id-dijalisi waqt li jkunu fuq trattament b'roxadustat. Għandhom jiġu segwiti r-regoli ta' aġġustament tad-doża normali (ara Tabella 2).

Trattament konkomitanti ta' roxadustat ma' indutturi jew inibituri

Meta jinbeda jew jitwaqqaf trattament konkomitanti b'inibituri (eż. gemfibrozil) jew indutturi (eż. rifampicin) qawwiya ta' CYP2C8, jew inibituri (eż. probenecid) ta' UGT1A9: il-livelli tal-Hb għandhom jiġu mmonitorjati bħala rutina u għandhom jiġu segwiti r-regoli għall-aġġustament tad-doża (ara Tabella 2; ara ukoll is-sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Doża massima rrakkomandata

Pazjenti li mhumiex fuq dijalisi ma jaqbzux doża ta' roxadustat ta' 3 mg/kg piż tal-ġisem jew 300 mg tliet darbiet fil-ġimgħa, skont liem tkun l-inqas.

Pazjenti fuq dijalisi ma jaqbzux doża ta' roxadustat ta' 3 mg/kg piż tal-ġisem jew 400 mg tliet darbiet fil-ġimgħa, skont liem tkun l-inqas.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, u jkun hemm aktar minn ġurnata waħda għad-doża skedata li jmiss, id-doża maqbuża għandha tittiehed kemm jista' jkun malajr. Jekk ikun baqa' ġurnata jew inqas qabel id-doża skedata li jmiss, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed, u d-doża li jmiss għandha tittiehed fil-ġurnata skedata li jmiss. Fiż-żewġ każi, imbagħad għandha titkompla l-iskeda regolari tad-dożaġġ.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża tal-bidu f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tal-livell tad-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh klassi A) (ara sezzjonijiet 4.4 and 5.2).

Hija rrakkomandata l-kawtela meta tinkiteb ricetta għal roxadustat għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Id-doża tal-bidu għandha titnaqqas bin-nofs jew għal-livell tad-doża li huwa l-eqreb għal nofs id-doża tal-bidu meta t-trattament jinbeda f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh klassi B). Evrenzo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-

fwied (Child-Pugh klassi C) minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx evalwati f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' roxadustat f'pazjenti pedjatriċi taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita Evrenzo għandhom jittiehdu mill-ħalq mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ u m'għandhomx jintmagħdu, jinkisru jew jitfarrku minhabba n-nuqqas ta' *data* klinika taht dawn il-kundizzjonijiet u sabiex il-qalba tal-pillola, li hija sensittiva għad-dawl, tkun protetta mill-fotodegradazzjoni.

Il-pilloli għandhom jittiehdu mill-inqas siegħa wara l-ghoti ta' leganti tal-fosfati (minbarra lanthanum) jew prodotti mediċinali oħra li fihom katjoni multivalenti bħall-kalċju, il-ħadid, il-manjeżju jew l-aluminju (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Evrenzo huwa kontraindikat fil-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-karawett, għas-sojja jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fis-sezzjoni 6.1.
- Fit-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Waqt it-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju kardjovaskulari jew riskju ta' mortalità

B'mod globali, ir-riskju kardjovaskulari u r-riskju ta' mortalità għat-trattament b'roxadustat ġew stmati li huma komparabbli mar-riskju kardjovaskulari u r-riskju ta' mortalità għal terapija b'ESA skont *data* minn paragun dirett bejn iż-żewġ terapiji (ara sezzjoni 5.1). Minhabba li għal pazjenti b'anemija assoċjata ma' CKD u li mhumiex fuq id-dijalisi, dan ir-riskju ma setax jiġi stmat b'biżżejjed kunfidenza kontra l-placebo, id-deċiżjoni ta' jekk dawn il-pazjenti għandhomx jiġu ttrattati b'roxadustat jew le għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjonijiet simili għal dawk li jiġu kkunsidrati qabel ma jingħataw it-trattament b'ESA. Barra minn hekk, ġew identifikati diversi fatturi ta' kontribuzzjoni li jistgħu jgħolqu dan ir-riskju, inkluż in-nuqqas ta' rispons għat-trattament u l-konverżjoni ta' pazjenti stabbli fuq id-dijalisi ttrattati b'ESA (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1). F'każ ta' nuqqas ta' rispons, it-trattament b'roxadustat ma għandux jtkompla għal aktar minn 24 ġimgħa wara li jkun inbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.2). Il-konverżjoni ta' pazjenti fuq id-dijalisi li mill-bqija jkun stabbli u jkun qed jirċievu trattament b'ESA għandha tiġi kkunsidrata biss meta jkun hemm raġuni klinika valida (ara sezzjoni 4.2). Għal pazjenti stabbli ttrattati b'ESA li jkollhom anemija assoċjata ma' CKD u ma jkunux fuq id-dijalisi, dan ir-riskju ma setax jiġi stmat peress li dawn il-pazjenti ma ġewx studjati. Id-deċiżjoni jekk dawn il-pazjenti għandhomx jiġu ttrattati b'roxadustat għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għall-pazjent individwali.

Avvenimenti vaskulari trombotiċi

Ir-riskju rrapportat ta' avvenimenti vaskulari trombotiċi (TVEs, *thrombotic vascular events*) għandu jitqies bir-reqqa kontra l-benefiċċji li jistgħu jinkisbu bi trattament b'roxadustat b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskji preeżistenti għal TVE, inkluż l-obeżità u storja preċedenti ta' TVEs (eż., trombożi fil-vini profondi [DVT, *deep vein thrombosis*] u emboliżmu pulmonari [PE, *pulmonary embolism*]). It-trombożi fil-vini profondi kienet irrappurtata b'mod komuni u l-emboliżmu pulmonari bi frekwenza mhux komuni fost il-pazjenti fl-istudji kliniċi. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ta' DVT u ta' PE kienu serji.

Ġew irrappurtati każijiet ta' aċċidenti ċerebrovaskulari f'pazjenti ttrattati b'roxadustat, inklużi każijiet fatali ta' infart ċerebrali.

Kienet irrappurtata b'mod komuni hafna trombozi b'aċċess vaskulari (VAT, *vascular access thrombosis*) fost il-pazjenti b'CKD fuq dijaliżi fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti b'CKD fuq dijaliżi, ir-rati ta' VAT f'pazjenti ttrattati b'roxadustat kienu l-ogħla fl-ewwel 12-il ġimgħa wara l-bidu tat-trattament, f'valuri tal-Hb oghla minn 12 g/dL u fejn il-Hb żdied b'iktar minn 2 g/dL fuq 4 ġimgħat. Huwa rrakkomandat li l-livelli tal-Hb jiġu mmonitorjati u li jsir aġġustament tad-doża bl-użu tar-regoli għall-aġġustament tad-doża (ara t-Tabella 2) biex jiġu evitati livelli ta' Hb oghla minn 12 g/dL u żieda fil-Hb ta' iktar minn 2 g/dL fuq 4 ġimgħat.

Pazjenti b'sinjali u sintomi ta' TVEs għandhom jiġu evalwati u ttrattati minnufih skont l-istandard tal-kura. Id-deċiżjoni li t-trattament jiġi interrott jew jitwaqqaf għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għall-pazjent individwali.

Aċċessjonijiet

Fl-istudji kliniċi l-aċċessjonijiet ġew irrappurtati bħala komuni fost il-pazjenti li kienu qed jirċievu roxadustat (ara sezzjoni 4.8). Roxadustat għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' attakki ta' aċċessjonijiet (konvulżjonijiet jew fits), epilessija jew kundizzjonijiet mediċi assoċjati ma' predispożizzjoni għal attività relatata ma' aċċessjonijiet bħal infezzjonijiet tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*). Id-deċiżjoni li t-trattament jiġi interrott jew jitwaqqaf għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju tal-pazjent individwali.

Infezzjonijiet serji

L-infezzjonijiet serji rrappurtati bl-iktar frekwenza komuni kienu pulmonite u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Pazjenti b'sinjali u sintomi ta' infezzjoni għandhom jiġu evalwati u ttrattati minnufih skont l-istandard tal-kura.

Sepsis

Is-sepsis kienet waħda mill-infezzjonijiet serji rrappurtati bi frekwenza komuni u kienet tinkludi avvenimenti fatali. Pazjenti b'sinjali u sintomi ta' sepsis (eż., infezzjoni li tinfirex mal-ġisem bi pressjoni baxxa u l-potenzjal għal falliment ta' organu) għandhom jiġu evalwati u ttrattati minnufih skont l-istandard tal-kura.

Ipotirojdiżmu sekondarju

Ġew irrappurtati każijiet ta' ipotirojdiżmu sekondarju bl-użu ta' roxadustat (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet kienu riversibbli bit-twaqqif ta' roxadustat. Huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-funzjoni tat-tirojde kif indikat klinikament.

Rispons mhux adegwat għat-terapija

Rispons mhux adegwat għat-terapija b'roxadustat għandu jwassal għal tfittxija għall-fatturi ta' kawża. Nuqqasijiet ta' nutrijenti għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet interkurrenti, telf ta' demm okkult, emoliżi, tossiċità severa tal-aluminju, mard ematoloġiku sottostanti jew fibrozi tal-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawża tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, għandu jiġi kkunsidrat li jsir eżami tal-mudullun. Fin-nuqqas ta' kawża ċara li tista' tiġi indirizzata għar-rispons mhux adegwat għat-terapija, Evrenzo m'għandux jitkompla għal perjodu ta' terapija ta' aktar minn 24 ġimgħa.

Indeboliment tal-fwied

Għandha tintuża kawtela meta roxadustat jingħata lil pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh klassi B). Evrenzo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

Tqala u kontraċezzjoni

Roxadustat m'għandux jinbeda f'nisa li qed jippjanaw li joħorġu tqal, waqt it-tqala jew meta waqt it-tqala ssir dijanjosi ta' anemija assoċjata ma' CKD. F'tali każijiet, għandha tinbeda terapija alternattiva, jekk ikun xieraq. Jekk it-tqala ssehh waqt li jkun qed jingħata roxadustat, it-trattament għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament alternattiv, jekk ikun xieraq. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom

jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Evrenzo (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Użu ħażin

L-użu ħażin jista' jwassal għal żieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati (*packed cell volume*). Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jkunu fatali.

Eċċipjenti

Evrenzo fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Evrenzo fih Allura Red AC aluminium lake (ara sezzjoni 6.1) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi. Evrenzo fih traċċi ta' leċitina tas-sojja. Pazjenti li huma allergiċi għall-karawett jew is-sojja m'għandhomx jużaw dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali ohrajn fuq roxadustat

Leganti tal-fosfati u prodotti ohra li fihom katjoni multivalenti

L-għoti flimkien ta' roxadustat mal-leganti tal-fosfati sevelamer carbonate jew calcium acetate f'individwi f'saħħithom naqqas l-AUC ta' roxadustat b'67% u 46% u s-C_{max} b'66% u 52%, rispettivament. Roxadustat jista' jiffurma kelat ma katjoni multivalenti bħal fil-leganti tal-fosfati jew prodotti ohra li fihom il-kalċju, il-ħadid, il-manjeżju jew l-aluminju. L-għoti separat ta' leganti tal-fosfati (mill-inqas siegħa 'l bogħod minn xulxin) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal roxadustat f'pazjenti b'CKD. Roxadustat għandu jittiehed mill-inqas siegħa wara l-għoti ta' leganti tal-fosfati jew prodotti mediċinali ohra jew supplimenti li fihom katjoni multivalenti (ara sezzjoni 4.2) Din ir-restrizzjoni ma tapplikax għal lanthanum carbonate, billi l-għoti flimkien ta' roxadustat ma' lanthanum carbonate ma rriżultax f'bidla klinikament sinifikanti fl-esponiment għal roxadustat fil-plażma.

Modifikaturi tal-attività ta' CYP2C8 jew UGT1A9

Roxadustat huwa substrat ta' CYP2C8 u UGT1A9. L-għoti flimkien ta' roxadustat ma' gemfibrozil (inibitur ta' CYP2C8 u OATP1B1) jew probenecid (inibitur ta' UGT u OAT1/OAT3) f'individwi f'saħħithom żied l-AUC ta' roxadustat bi 2.3 darbiet u s-C_{max} b'1.4 darbiet. Immonitorja l-livelli tal-Hb meta jinbada jew jitwaqqaf it-trattament konkometanti b'gemfibrozil, probenecid, inibituri jew indutturi qawwija ohra ta' CYP2C8 jew inibituri qawwija ohra ta' UGT1A9. Aġġusta d-doża ta' roxadustat skont ir-regoli għall-aġġustament tad-doża (ara Tabella 2) abbażi tal-monitoraġġ tal-Hb.

Effetti ta' roxadustat fuq prodotti mediċinali ohra

Substrati ta' OATP1B1 jew BCRP

Roxadustat huwa inibitur ta' BCRP u OATP1B1. Dawn it-trasportaturi għandhom rwol importanti fl-assorbiment u l-effluss intestinali u epatiku tal-istatins. L-għoti flimkien ta' 200 mg roxadustat ma' simvastatin f'individwi f'saħħithom żied l-AUC u s-C_{max} ta' simvastatin b'1.8 u 1.9 darbiet, rispettivament, u l-AUC u s-C_{max} ta' simvastatin acid (il-metabolit attiv ta' simvastatin) b'1.9 u 2.8 darbiet, rispettivament. Il-konċentrazzjonijiet ta' simvastatin u simvastatin acid żdiedu wkoll meta simvastatin ingħata sagħtejn qabel jew 4 jew 10 sigħat wara roxadustat. L-għoti flimkien ta' 200 mg roxadustat ma' rosuvastatin żied l-AUC u s-C_{max} ta' rosuvastatin b'2.9 u 4.5 darbiet, rispettivament. L-għoti flimkien ta' 200 mg roxadustat ma' atorvastatin żied l-AUC u s-C_{max} ta' atorvastatin bi 2.0 u 1.3 darbiet, rispettivament.

Huwa mistenni li jkun hemm interazzjonijiet ma' statins ohra wkoll. Meta jingħataw flimkien ma' roxadustat, ikkunsidra din l-interazzjoni, immonitorja għal reazzjonijiet avversi assoċjati mal-istatins u għall-htieġa ta' tnaqqis fid-doża tal-istatin. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-kitba tal-istatins meta tkun qed tiddeċiedi dwar id-doża xierqa tal-istatin għal pazjenti individwali.

Roxadustat jista' jżid l-esponiment fil-plażma ta' prodotti mediċinali oħra li huma substrati ta' BCRP jew OATP1B1. Immonitorja għal reazzjonijiet avversi possibbli tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien u aġġusta d-doża kif meħtieġ.

Roxadustat u ESAs

Mhux irrakkomandat li roxadustat jingħata flimkien ma' ESAs minhabba li l-kombinazzjoni ma għetx studjata.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala, nisa li jistgħu joħorġu tqal u kontraċezzjoni

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' roxadustat f' nisa tqal. Studji fl-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Roxadustat huwa kontraindikat matul it-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Roxadustat mhux irrakkomandat matul l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4).

Jekk issehh tqala waqt li jkun qed jingħata Evrenzo, it-trattament għandu jitwaqqaf u jinbidel għal trattamenti alternattivi, jekk xieraq (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk roxadustat/il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tal-bniedem. Id-*data* disponibbli dwar l-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' roxadustat fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3). Evrenzo hu kontraindikat waqt it-treddigh (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Fertilità

Fi studji fuq l-annimali, ma kien hemm l-ebda effett ta' roxadustat fuq il-fertilità maskili u femminili. Madankollu, ġew osservati bidliet fl-organi riproduttivi maskili tal-firien. L-effetti potenzjali ta' roxadustat fuq il-fertilità maskili fil-bnedmin bħalissa mhumiex magħrufa. F'doża tossika għall-omm, għet osservata żieda fit-telf tal-embrijuni (ara sezzjoni 5.3). Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva hafna waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Evrenzo.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Roxadustat għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati aċċessjonijiet waqt it-trattament b'Evrenzo (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, għandu jkun hemm attenzjoni meta wiehed issuq jew iħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Evrenzo għet evalwata f' 3 542 pazjent mhux dipendenti fuq id-dijalisi (NDD) u 3 353 pazjent dipendenti fuq id-dijalisi (DD) b'anemija u CKD li rċevew mill-inqas doża waħda ta' roxadustat.

L-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 10\%$) assoċjati ma' roxadustat huma pressjoni għolja (13.9%), trombożi b'aċċess vaskulari (12.8%), dijarea (11.8%), edema periferali (11.7%), iperkalemija (10.9%) u nawsja (10.2%).

L-iktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti ($\geq 1\%$) assoċjati ma' roxadustat kienu sepsis (3.4%), iperkalemija (2.5%), pressjoni għolja (1.4%) u trombożi fil-vini profondi (1.2%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi u/jew fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma elenkati f'din is-sezzjoni skont il-kategorija tal-frekwenza.

Il-kategoriji tal-frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3. Effetti mhux mixtieqa

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA (SOC)	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Sepsis
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni	Tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux magħruf	Ipotirojdiżmu sekondarju
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Iperkalemija
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Aċċessjonijiet, uġigh ta' ras
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Pressjoni għolja, trombozi b'aċċess vaskulari (VAT)*
	Komuni	Trombozi fil-vini profondi (DVT)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	Emboliżmu pulmonari
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Nawsja, dijarea
	Komuni	Stitikezza, rimettar
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux magħruf	Dermatite ta' Tqaxxir Ġeneralizzata (DEG, <i>Dermatitis Exfoliative Generalised</i>)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Edema periferali
Investigazzjonijiet	Mhux magħruf	Tnaqqis fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH, <i>thyroid stimulating hormone</i>) fid-demm, żieda tar-ram fid-demm

*Din ir-reazzjoni avversa hija assoċjata ma' pazjenti b'CKD li kienu fuq dijalisi waqt li kienu qed jirċievu roxadustat.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Avvenimenti vaskulari trombotiċi

F'pazjenti b'CKD li ma kinux fuq dijalisi, l-avvenimenti ta' DVT ma kinux komuni, u sehhew f'1.0% (0.6 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp ta' roxadustat, u 0.2% (0.2 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp tal-placebo. F'pazjenti b'CKD li kienu fuq dijalisi, l-avvenimenti ta' DVT sehhew f'1.3% (0.8 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp ta' roxadustat, u 0.3% (0.1 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp tal-ESA (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti b'CKD li ma kinux fuq dijali, kien osservat emboliżmu pulmonari f'0.4% (0.2 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp ta' roxadustat, meta mqabbla ma' 0.2% (0.1 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp tal-placebo. F'pazjenti b'CKD li kienu fuq dijali, kien osservat emboliżmu pulmonari f'0.6% (0.3 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp ta' roxadustat, meta mqabbla ma' 0.5% (0.3 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp tal-ESA (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti b'CKD li kienu fuq dijali, kienet osservata trombożi b'aċċess vaskulari fi 12.8% (7.6 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp ta' roxadustat, meta mqabbla ma' 10.2% (5.4 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp tal-ESA (ara sezzjoni 4.4).

Aċċessjonijiet

F'pazjenti b'CKD li ma kinux fuq dijali, sehhew aċċessjonijiet f'1.1% (0.6 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp ta' roxadustat, u 0.2% (0.2 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp tal-placebo (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti b'CKD li kienu fuq dijali, sehhew aċċessjonijiet f'2.0% (1.2 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 pazjent osservat għal sena ta' espożizzjoni) fil-grupp ta' roxadustat, u 1.6% (0.8 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 pazjent osservat għal sena ta' espożizzjoni) fil-grupp tal-ESA (ara sezzjoni 4.4).

Sepsis

F'pazjenti b'CKD li ma kinux fuq dijali, kien osservat sepsis f'2.1% (1.3 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp ta' roxadustat, meta mqabbla ma' 0.4% (0.3 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp tal-placebo. F'pazjenti li kienu fuq dijali, kienet osservata sepsis fi 3.4% (2.0 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp ta' roxadustat, meta mqabbla ma' 3.4% (1.8 pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp tal-ESA (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet tal-ġilda

Dermatite ta' tqaxxir ġeneralizzata, parti mir-reazzjonijiet avversi tal-ġilda severi (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*), ġiet irrappurtata waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq u ġiet assoċjata mat-trattament b'roxadustat (frekwenza mhux magħrufa).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži supratherapewtiċi singoli ta' roxadustat 5 mg/kg (sa 510 mg) f'individwi f'saħħithom kienu assoċjati ma' żieda temporanja fir-rata tat-taħbit tal-qalb, żieda fil-frekwenza ta' wġiġħ muskuloskeletriku ħafif sa moderat, uġiġħ ta' ras, takikardija tas-sinus, u inqas komuni, pressjoni baxxa, u dawn is-sejbiet kollha ma kinux serji. Doża eċċessiva ta' roxadustat tista' tgholli l-livelli tal-Hb 'il fuq mil-livell mixtieq (10-12 g/dL), li għandhom jiġu mmanigġjati bit-twaqqif jew it-tnaqqis tad-dożaġġ ta' roxadustat (ara sezzjoni 4.2) u monitoraġġ bir-reqqa u trattament kif indikat klinikament. Roxadustat u l-metaboliti tiegħu ma jitnehhewx b'mod sinifikanti permezz ta' emodijalisi (ara sezzjoni 5.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: preparazzjonijiet kontra l-anemija, preparazzjonijiet ohra kontra l-anemija, Kodiċi ATC: B03XA05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Roxadustat huwa fattur li jista' jiġi indott mill-ipoksja, inibitur ta' prolyl hydroxylase (HIF-PHI, *prolyl hydroxylase inhibitor*). L-attività tal-enzimi HIF-PH tikkontrolla l-livelli intraċellulari ta' HIF, fattur ta' traskrizzjoni li jirregola l-espressjoni tal-ġeni involuti fl-eritropoezi. L-attivazzjoni tal-mogħdija tal-HIF hija importanti fir-rispons adattattiv għall-ipoksja biex tiżdied il-produzzjoni taċ-ċelloli ħomor tad-demm. Permezz tal-inibizzjoni reversibbli ta' HIF-PH, roxadustat jistimula rispons eritropojetiku kkoordinat li jinkludi ż-żieda tal-livelli ta' eritropojetin endoġenu fil-plażma (EPO, *plasma endogenous erythropoietin*), regolazzjoni tal-proteini li jittrasportaw il-ħadid u t-tnaqqis ta' hepcidin (żieda fil-proteina li tirregola l-ħadid waqt l-infjammazzjoni f'CKD). Dan jirriżulta f'titjib fil-bijodisponibilità tal-ħadid, żieda fil-produzzjoni tal-Hb u żieda fil-massa taċ-ċelloli tad-demm ħomor.

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq QTc u r-rata tat-tahbit tal-qalb

Studju bir-reqqa tal-QT (TQT) f'individwi f'saħħithom b'roxadustat f'doża terapewtika waħda ta' 2.75 mg/kg u doża supratherapewtika waħda ta' 5 mg/kg (sa 510 mg) ma wrewx estensjoni tal-intervall QTc. L-istess studju bir-reqqa tal-QT wera żieda fir-rata tat-tahbit tal-qalb ikkoreġuta bil-plaċebo ta' minn 9 sa 10 bpm bejn 8 u 12-il siegħa wara d-doża għad-doża ta' 2.75 mg/kg u 15 sa 18 bpm bejn 6 u 12-il siegħa wara d-doża għad-doża ta' 5 mg/kg.

Effikaċja klinika u sigurtà

Program ta' żvilupp f'anemija b'CKD

L-effikaċja u s-sigurtà ta' roxadustat ġew evalwati għal mill-inqas 52 ġimgħa fi programm ta' fażi 3 li twettaq madwar id-dinja u li kien jinkludi 8 studji multiċentriċi, bil-pazjenti magħżula b'mod każwali fejn il-pazjenti kellhom anemija b'CKD mhux dipendenti fuq id-dijalisi (NDD) u dipendenti fuq id-dijalisi (DD) (ara Tabella 4).

Tliet studji f'pazjenti NDD b'CKD fi stadju 3-5 kienu studji double-blind u bil-plaċebo bħala l-kontroll (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) u studju wieħed kien open-label, b'ESA bħala l-kontroll (DOLOMITES, 1517-CL-0610) bl-użu ta' darbepoetin alfa bħala l-komparatur. L-istudji tal-NDD kollha vvalutaw l-effikaċja u s-sigurtà f'pazjenti mhux ittrattati b'ESA billi kkoreġew u wara żammew l-Hb fil-medda fil-mira ta' 10 sa 12 g/dL (ambjent ta' korrezzjoni tal-Hb).

Erba' studji DD open-label b'ESA bħala l-kontroll (kontroll: epoetin alfa u/jew darbepoetin alfa) f'pazjenti fuq emodijalisi jew dijalisi peritoneali vvalutaw l-effikaċja u s-sigurtà f'ambjenti differenti:

- f'ambjent ta' korrezzjoni tal-Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- f'ambjent ta' konverżjoni minn ESA fejn il-pazjenti kkonvertew minn trattament b'ESA biex l-Hb tinżamm fil-medda fil-mira (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- jew li jgħaqqad l-approċċi tal-korrezzjoni tal-Hb u l-konverżjoni tal-ESA (ROCKIES, D5740C00002).

Il-pazjenti fl-istudji NDD kellhom CKD stadju 3 sa 5 u ma kinux qed jirċievu dijalisi. Il-pazjenti kollha kellhom medja ta' Hb ≤ 10.0 g/dL ħlief għall-pazjenti fl-istudju DOLOMITES (1517-CL-0610), li ppermetta medja tal-Hb ta' ≤ 10.5 g/dL. Kien meħtieġ li l-livelli ta' ferritin jkunu ≥ 30 ng/mL (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/mL (OLYMPUS, D5740C00001) jew ≥ 100 ng/mL (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Hlief għal daww fl-istudju (OLYMPUS, D5740C00001), li ppermetta trattament b'ESA sa 6 ġimgħat qabel l-għażla tal-pazjenti b'mod każwali,

il-pazjenti ma setgħu jirċievu l-ebda trattament b'ESA fi żmien 12-il ġimgha mill-għażla b'mod każwali.

Il-pazjenti fl-istudji DD kellhom ikunu fuq id-dijalisi: DD stabbli għal pazjenti fl-istudju PYRENEES (1517-CL-0613), li kienet definita bħala dijalisi għal aktar minn 4 xhur; jew inċident (ID), DD għal pazjenti fl-istudju HIMALAYAS (FGCL-4592-063), li kienet definita bħala dijalisi għal $\geq$ ġimghatejn iżda ≤ 4 xhur. Il-pazjenti fl-istudji SIERRAS (FGCL-4592-064) u ROCKIES (D5740C00002) inkludew kemm pazjenti DD stabbli (madwar 80% sa 90%) kif ukoll ID (madwar 10% sa 20%). Kien meħtieġ li l-ferritin ikun ≥ 100 ng/mL fil-pazjenti kollha. Il-pazjenti kollha kienu jeħtieġu ESA għol-vini jew taħt il-ġilda għal mill-inqas 8 ġimghat qabel ma ntgħażlu b'mod każwali, hlief dawk il-pazjenti fl-istudju HIMALAYAS (FGCL-4592-063) li eskłuda pazjenti li kienu rċeview xi trattament b'ESA fi żmien 12-il ġimgha qabel ma ntgħażlu b'mod każwali.

It-trattament b'roxadustat segwa l-prinċipji tal-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ kif deskritt f'sezzjoni 4.2.

Id-demografija u l-karatteristiċi kollha fil-linja bażi fl-istudji individwali kienu komparabbli bejn il-grupp ta' roxadustat u l-grupp ta' kontroll. L-età medjana meta l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali kienet 55 sa 69 sena, b'bejn 16.6% u 31.1% fil-medda tal-età bejn 65-74 sena, u bejn 6.8% u 35% li kellhom ≥ 75 sena. Il-perċentwal ta' pazjenti nisa varja minn 40.5% sa 60.7%. Ir-razez li kienu rrappreżentati bl-ikbar frekwenza fl-istudji kollha kienu l-Bojod, is-Suwed jew Afrikani-Amerikani u l-Asjatiċi. L-etjoloġiji l-iktar komuni ta' CKD kienu nefropatija dijabetika u nefropatija minn pressjoni għolja. Il-livelli medjani tal-Hb ivarjaw bejn 8.60 u 10.78 g/dL. Madwar 50-60% tal-pazjenti NDD u 80-90% tal-pazjenti DD kellhom hażna suffiċjenti ta' hađid fil-linja bażi.

Ingabret *data* minn seba' studji ta' fażi 3 f'żewġ popolazzjonijiet separati (tlieta NDD u erbgha DD) (ara t-Tabella 4).

Tliet Studji NDD ikkontrollati bi placebo (2 386 pazjent fuq roxadustat; 1 884 pazjent fuq placebo) ġew inklużi fil-grupp NDD. *Data* mill-istudju NDD DOLOMITES ta' fażi 3 b'ESA bħala l-kontroll (1517-CL-0610; 323 pazjent fuq roxadustat u 293 patients fuq darbepoetin alfa) mhijiex inkluża fl-analiżi miġbura ta' NDD minhabba li dan l-istudju huwa l-uniku studju open-label u kkontrollat b'sustanza attiva fil-popolazzjoni NDD.

Erba' Studji DD b'ESA bħala l-kontroll (2 354 pazjent fuq roxadustat; 2 360 pazjent fuq ESA [epoetin alfa u/jew darbepoetin alfa]) ġew inklużi fil-grupp DD. Fil-grupp DD, ġew stabbiliti żewġ sottogruppi biex jirriflettu ż-żewġ ambjenti differenti tat-trattament:

- Pazjenti fil-popolazzjoni DD li kienu fuq dijalisi għal aktar minn ġimagħtejn u inqas minn 4 xhur kienu msejha pazjenti DD b'inċident (ID) (il-grupp ID DD) li jirriflettu l-ambjent tal-korrezzjoni tal-Hb.
- Il-pazjenti DD li kienu fuq id-dijalisi wara dan il-limitu ta' erba' xhur kienu msejha pazjenti DD stabbli (il-grupp DD Stabbli) li jirriflettu l-ambjent tal-konverżjoni għal ESA.

Tabella 4. Harsa ġenerali lejn il-programm ta' żvilupp ta' fażi 3 ta' Roxadustat f'anemija b'CKD

Studji f'pazjenti NDD				
	Studji kkontrollati bi placebo (grupp NDD)			Kontroll b'ESA (Darbepoetin alfa)
Ambjent	Korrezzjoni tal-Hb			
Studju	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Magħżula b'mod każwali (roxadustat/komparatur)	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
Studji f'pazjenti DD				

	Studji kkontrollati b'ESA (grupp DD) (Epoetin alfa jew Darbepoetin alfa)			
Ambjent	Konverżjoni għal ESA		Korrezzjoni tal-Hb	Konverżjoni għal ESA u korrezzjoni tal-Hb
Studju	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Magħżula b'mod każwali (roxadustat/ komparatur)	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1 048/1 053)

DD: dipendenti fuq id-dijalisi; ESA: aġent li jstimula l-eritropoezi; Hb: emoglobina; NDD: mhux dipendenti fuq id-dijalisi.

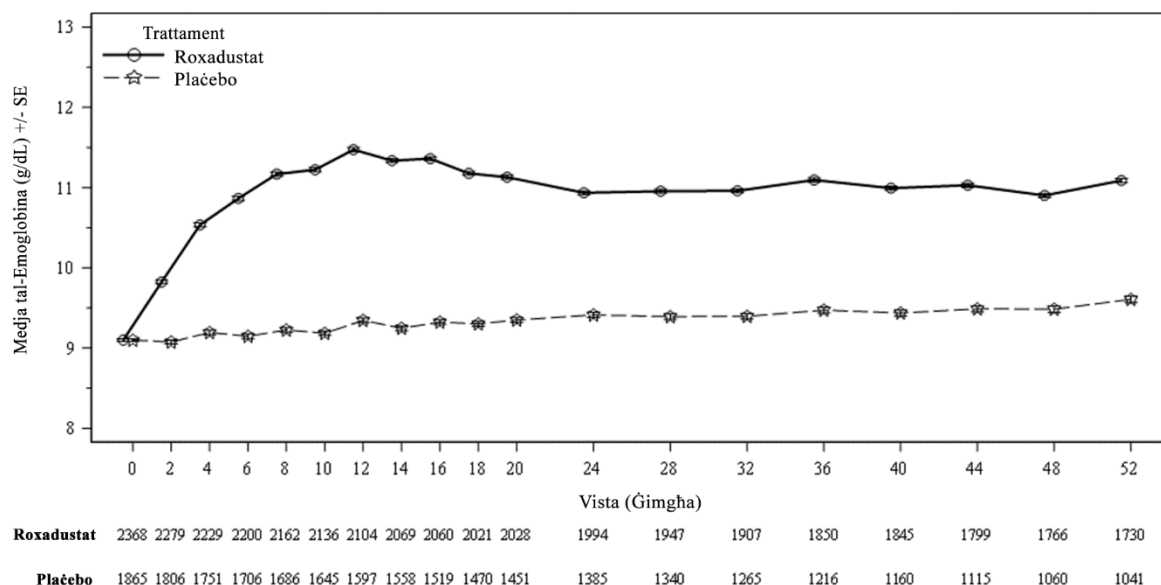
Pazjenti NDD CKD

Riżultati tal-effikaċja

Kors ta' Hb waqt it-trattament

Fi studji kliniċi, roxadustat kien effettiv fil-kisba u ż-żamma tal-livelli ta' Hb fil-mira 10-12 g/dL f'pazjenti b'anemija CKD mhux fuq id-dijalisi (ara Figura 1).

Figura 1. Medja (SE) tal-Hb (g/dL) matul iż-żmien sa ġimgha 52 (FAS); grupp NDD (korrezzjoni tal-Hb)



FAS: sett ta' analiżi shiħa; Hb: emoglobina; NDD: mhux dipendenti fuq id-dijalisi; SE: żball standard.

Punti tat-tmiem ewlenin tal-effikaċja tal-Hb f'pazjenti NDD CKD

F'pazjenti NDD li jehtiegu trattament għal anemija għall-korrezzjoni tal-Hb, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons tal-Hb matul l-ewwel 24 ġimgha kien oġġla fil-grupp roxadustat (80.2%) meta mqabbel mal-placebo (8.7%). Kien hemm żieda statistikament sinifikanti fil-Hb mil-linja bażi għal ġimghat 28 sa 36 fil-grupp roxadustat (1.91 g/dL) meta mqabbel mal-placebo (0.14 g/dL) u l-limitu l-aktar baxx tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% huwa 'l fuq minn 1. Fl-istudji NDD, inkisbet żieda ta' mill-inqas 1 g/dL fil-Hb bi żmien medju ta' 4.1 ġimghat (ara Tabella 5).

Fl-istudju NDD open-label DOLOMITES b'ESA bħala l-kontroll (1517-CL-0610), il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' Hb matul l-ewwel 24 ġimgha ma kienx inferjuri fil-grupp roxadustat (89.5%) meta mqabbel ma' darbepoetin alfa (78%) (ara Tabella 5).

Tabella 5. Punti tat-tmiem ewlenin tal-effikaċja tal-Hb (NDD)

Popolazzjoni	Pazjenti NDD CKD			
Ambjent	Korrezzjoni tal-Hb		Korrezzjoni tal-Hb	
Punt tat-tmiem/ Parametru	Grupp NDD (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roxadustat n = 2 368	Plaċebo n = 1 865	Roxadustat n = 286	Darbepoetin alfa n = 273
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' Hb ^a				
Irrispondew, n (%) [95% CI]	1 899 (80.2) [78.5, 81.8]	163 (8.7) [7.5, 10.1]	256 (89.5) [85.4, 92.8]	213 (78.0) [72.6, 82.8]
Differenza ta' proporzjonijiet [95% CI]	71.5[69.40, 73.51]		11.51[5.66, 17.36]	
Proporzjon ta' probabbiltà [95% CI]	40.49[33.01, 49.67]		2.48[1.53, 4.04]	
Valur p	< 0.0001		ND	
Bidla mil-linja bażi fl-Hb (g/dL) ^b				
Linja bażi medja (SD)	9.10(0.74)	9.10(0.73)	9.55(0.76)	9.54(0.69)
CFB medja (SD)	1.85(1.07)	0.17(1.08)	1.85(1.08)	1.84(0.97)
LS medja	1.91	0.14	1.85	1.84
Differenza medja ta' LS [95% CI]	1.77[1.69, 1.84]		0.02[-0.13, 0.16]	
Valur p	< 0.0001		0.844	

CFB: bidla mil-linja bażi; CI: intervall ta' kunfidenza; CKD: mard kroniku tal-kliwi; FAS: sett ta' analiżi shiħa; Hb: emoglobina; LS: l-inqas kwadru; ND: mhux magħmul; NDD: mhux dipendenti fuq id-dijalisi; PPS: għal kull protokoll stabbilit; SD: devjazzjoni standard.

^aRispons tal-Hb fl-ewwel 24 ġimgħa.

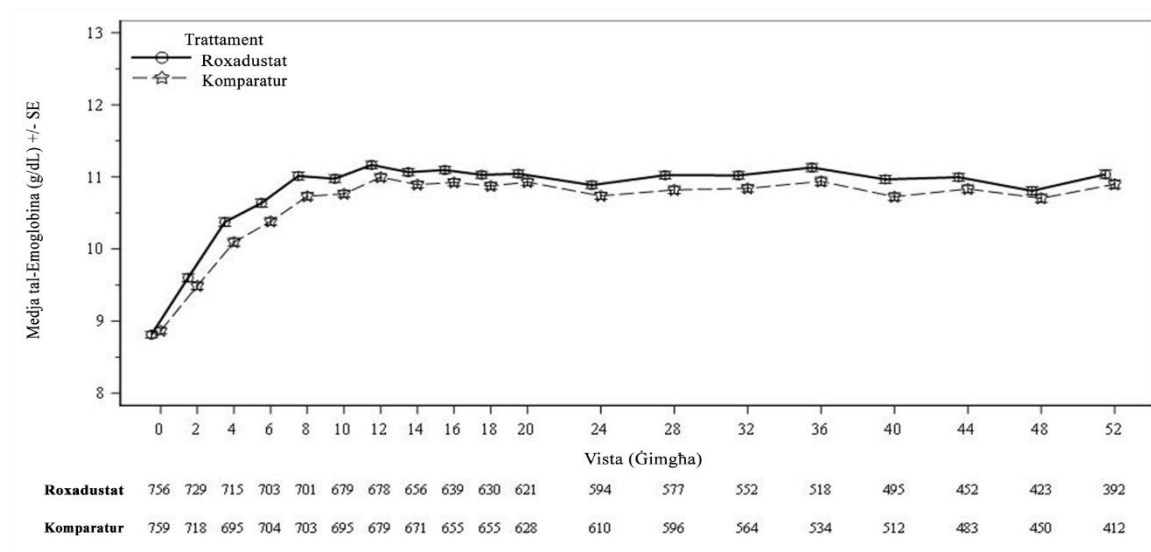
^bBidla mil-linja bażi fl-Hb għal Ġimgħat 28 sa 36.

Pazjenti DD CKD

Kors ta' Hb waqt it-trattament

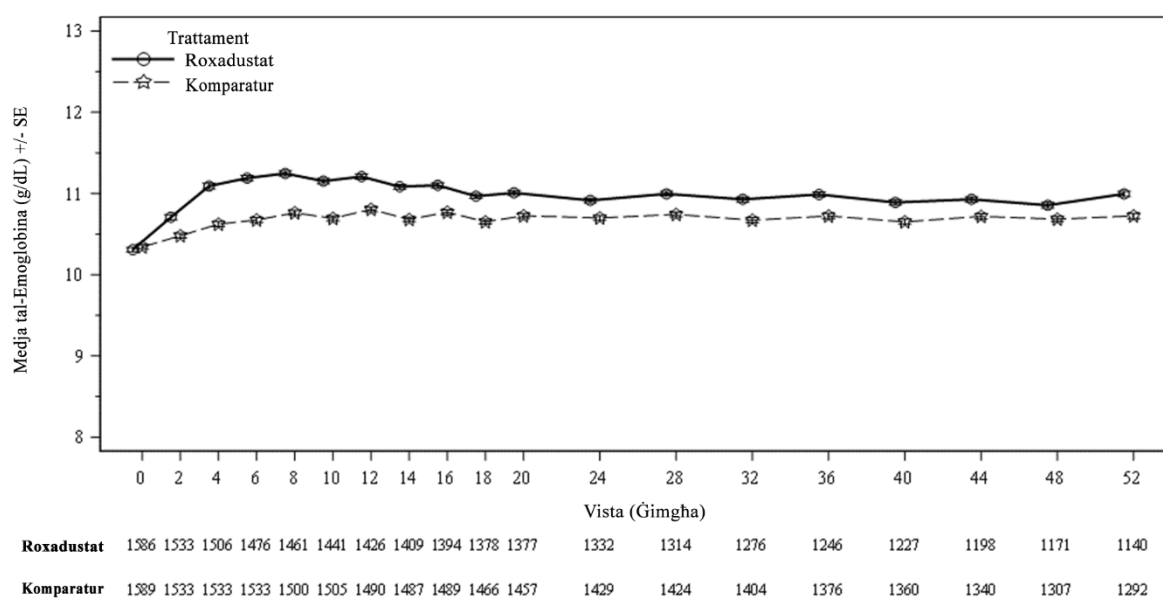
Fi studji kliniċi, roxadustat kien effettiv fil-kisba u ż-żamma tal-livelli ta' Hb fil-mira (10-12 g/dL) f'pazjenti b'CKD fuq id-dijalisi, irrispettivament minn trattament preċedenti b'ESA (ara Figuri 2 u 3).

Figura 2. Medja (SE) tal-Hb sa ġimgha 52 (FAS); sottogrupp ID DD (korrezzjoni tal-Hb)



DD: dipendenti fuq id-dijalisi; FAS: sett ta' analiżi shiħa; Hb: emoglobina; ID: inċident; SE: żball standard.

Figura 3. Medja (SE) tal-Hb (g/dL) matul iż-żmien sa ġimgha 52 (FAS); grupp DD stabbli (konverżjoni minn ESA)



DD: dipendenti fuq id-dijalisi; ESA: aġent li jstimula l-eritropoezi; FAS: sett ta' analiżi shiħa; Hb: emoglobina; SE: żball standard.

Punti tat-tmiem ewlenin tal-effikaċja tal-Hb f'pazjenti DD CKD

F'pazjenti DD li kellhom bżonn trattament għal anemija għall-korrezzjoni tal-Hb u dawk li qalbu minn trattament b'ESA, kien hemm żieda fl-Hb mil-linja bażi għal ġimghat 28 sa 36 fil-grupp ta' roxadustat; din iż-żieda kienet komparabbli ma' dik osservata fil-grupp ESA u kienet oġġla mill-marġni ta' nuqqas ta' inferjorità speċifikat minn qabel ta' -0.75 g/dL. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons tal-Hb matul l-ewwel 24 ġimgha kien simili fil-gruppi roxadustat u ESA (ara Tabella 6).

Tabella 6. Punti tat-tmiem ewlenin tal-effikaċja tal-Hb (DD)

Popolazzjoni	Pazjenti DD
--------------	-------------

Ambjent	Korrezzjoni tal-Hb		Konverżjoni minn ESA	
Punt tat-tmiem/ Parametru	Grupp ID DD (FAS/PPS)		Grupp ta' DD Stabbli (PPS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 379	ESA n = 1 417
Bidla mil-linja bażi fl-Hb (g/dL)				
Linja bażi medja (SD)	8.77 (1.20)	8.82 (1.20)	10.32 (0.99)	10.37 (0.99)
CFB medja (SD)	2.37 (1.57)	2.12 (1.46)	0.65 (1.15)	0.36 (1.23)
LS medja	2.17	1.89	0.58	0.28
Differenza medja ta' LS [95% CI]	0.28 [0.110, 0.451]		0.30 [0.228, 0.373]	
Valur p	0.0013		< 0.0001	
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons tal-Hb ^{a,b}				
Irrispondew, n (%) [95% CI]	453 (59.9) [56.3, 63.4]	452 (59.6) [56.0, 63.1]	978 (70.9) [68.4, 73.3]	959 (67.7) [65.2, 70.1]
Differenza ta' proporzjonijiet [95% CI]	0.3 [-4.5, 5.1]		2.7 [-0.7, 6.0]	
Proporzjon ta' probabbiltà [95% CI]	ND		ND	
Valur p	ND		ND	

CFB: bidla mil-linja bażi; CI: intervall ta' kunfidenza; CKD: mard kroniku tal-kliwi; DD: dipendenti fuq id-dijalisi; ESA: aġent li jstimula l-eritropoeżi; FAS: sett ta' analiżi shiħa; Hb: emoglobina; ID: inċident; LS: l-inqas kwadru; ND: mhux magħmul; PPS: sett skont il-protokoll; SD: devjazzjoni standard.

^aHb fil-medda fil-mira ta' 10.0 sa 12.0 g/dL matul il-ġimghat 28 sa 36 mingħajr ma rċevew terapija ta' salvataġġ fiż-żmien ta' 6 ġimghat qabel u matul dan il-perjodu ta' evalwazzjoni ta' 8 ġimghat.

^bId-data fil-grupp ID DD ġiet analizzata biss għal ġimghat 28 sa 52.

Terapija ta' salvataġġ, trasfużjoni ta' RBC u ħadid mogħti ġol-vini

L-effetti tat-trattament b'roxadustat fuq l-użu ta' terapija ta' salvataġġ, trasfużjoni ta' RBC u ħadid mogħti ġol-vini huma ppreżentati fit-Tabella 7 (NDD) u t-Tabella 8 (DD). Fi studji kliniċi, roxadustat naqqas l-hepcidin (regolatur tal-metabolizmu tal-ħadid), naqqas il-ferritin, żied il-ħadid fis-serum waqt li s-saturazzjoni tat-transferrin kienet stabbli, dawn kollha ġew evalwati maż-żmien bħala indikaturi tal-istat tal-ħadid.

Kolesterol fl-lipoproteina ta' densità baxxa (LDL)

L-effetti tat-trattament b'roxadustat fuq il-kolesterol LDL huma ppreżentati fit-Tabelli 7 u 8. Kien hemm tnaqqis fil-livelli medji tal-LDL u tal-kolesterol tal-lipoproteina ta' densità għolja (HDL) f'pazjenti trattati b'roxadustat meta mqabbla ma' pazjenti trattati bi placebo jew ESA. L-effett fuq il-kolesterol LDL kien iktar qawwi, li wassal għal tnaqqis tal-proporzjon LDL/HDL u ġie osservat irrilevamment mill-użu ta' statins.

Tabella 7. Punti tat-tmiem ohra tal-effikaċja: użu ta' terapija ta' salvataġġ, użu ta' ħadid mogħti ġol-vina kull xahar u bidla mil-linja bażi fil-kolesterol LDL (NDD)

Popolazzjoni	Pazjenti NDD CKD			
Intervent	Korrezzjoni		Korrezzjoni	
Punt tat-tmiem/Parametru	Grupp NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292
Numru ta' pazjenti b'terapija ta' salvataġġ, n (%)*	211 (8.9)	580 (31.1)	ND	
RBC	118 (5.0)	240 (12.9)		

Popolazzjoni	Pazjenti NDD CKD					
Intervent	Korrezzjoni		Korrezzjoni			
Punt tat-tmiem/Parametru	Grupp NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)			
	Roxadustat n = 2 368	Plaċebo n = 1 865	Roxadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292		
Hadid IV	50 (2.1)	90 (4.8)				
ESA	48 (2.0)	257 (13.8)				
IR	10.4	41.0				
Proporzjon tal-periklu	0.19		ND			
95% CI	0.16, 0.23					
Valur p	< 0.0001					
Numru ta’ pazjenti b’hadid IV, n (%) [†]	ND		20 (6.2)	37 (12.7)		
IR			9.9	21.2		
Proporzjon tal-periklu			0.45			
95% CI			0.26, 0.78			
Valur p			0.004			
Bidla mil-linja bażi fil-kolesterol LDL (mmol/L) għal ġimghat 12 sa 28 [‡]						
Analizi bl-użu ta’ ANCOVA						
LS medja	-0.446	0.066	-0.356	0.047		
95% CI	-0.484, -0.409	0.017, 0.116	-0.432, -0.280	-0.033, 0.127		
Differenza medja ta’ LS (Komparatur-R)	-0.513		-0.403			
95% CI	-0.573, -0.453		-0.510, -0.296			
Valur p	< 0.0001		< 0.001			

Il-valuri p ipprezentati għall-grupp NDD huma valuri p nominali.

ANCOVA: analiżi tal-kovarjanza; CI: intervall ta' kunfidenza; ESA: aġent li jstimula l-eritropoezi; FAS: sett ta' analiżi shiħa; IR: rata ta' incidenza (għal kull 100 sena ta' pazjent f'riskju); IV: ġol-vina; LDL: lipoproteina ta' densità baxxa; LS: l-inqas kwadru; ND: ma sarx; NDD: mhux dipendenti fuq id-dijalisi; R: roxadustat; RBC: ċellula ħamra tad-demm;

* Għall-użu ta' terapija ta' salvataġġ, il-grupp NDD ġie analizzat sa ġimgha 52.

†Matul ġimgha 1-36.

‡Bidla mil-linja bażi fil-kolesterol LDL ġiet evalwata biss sa' ġimgha 24 għall-istudju OLYMPUS (D5740C00001).

Tabella 8. Punti tat-tmiem ohra tal-effikaċja: użu ta' terapija ta' salvataġġ, użu ta' hadid mogħti ġol-vina kull xahar u bidla mil-linja bażi fil-kolesterol LDL (DD)

Popolazzjoni	Pazjenti DD CKD			
Intervent	Korrezzjoni		Konverzjoni	
	Grupp ID DD (FAS)		Grupp ta' DD Stabbli (FAS)	
Punt tat-tmiem/ Parametru	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 586	ESA n = 1 589
Hadid medju IV fix-xahar matul ġimghat 28-52 (mg)*				
N	606	621	1 414	1 486
Medja (SD)	53.57 (143.097)	70.22 (173.33)	42.45 (229.80)	61.99 (148.02)
Bidla mil-linja bażi fil-kolesterol LDL (mmol/L) għal ġimghat 12 sa 28				
Analizi bl-użu ta' ANCOVA				
LS medja	-0.610	-0.157	-0.408	-0.035
95% CI	-0.700, -0.520	-0.245, -0.069	-0.449, -0.368	-0.074, 0.003
Differenza medja ta' LS (Komparatur-R)	-0.453		-0.373	
95% CI	-0.575, -0.331		-0.418, -0.328	
Valur p	< 0.0001		< 0.0001	

Il-valuri p ipprezentati għall-grupp ID DD u DD stabbli huma valuri p nominali.

ANCOVA: analizi tal-varjetà; CI: intervall ta' kunfidenza; CKD: mard kroniku tal-kliwi; DD: dipendenti fuq id-dijalisi; ESA: agent li jstimula l-eritropoezi; FAS: sett ta' analizi shiħa; ID: dijalisi ta' incident; IV: ġol-vina; LDL: lipoproteina ta' densità baxxa; LS: l-inqas kwadru; R: roxadustat.

* Il-perjodu ta' żmien għall-istudju PYRENEES (1517-CL-0613) kien sa ġimgha 36, u l-perjodu ta' żmien għall-istudju ROCKIES (D5740C0002) kien minn ġimgha 36 sa tmiem l-istudju.

Fl-istudji dwar id-dijalisi SIERRAS (FGCL-4592-064) proporzjon aktar baxx b' mod sinifikanti ta' pazjenti rċevew trasfużjoni taċ-ċelloli ħomor tad-demem waqt it-trattament fil-grupp ta' roxadustat meta mqabbel mal-grupp EPO-alfa (12.5% kontra 21.1%); it-tnaqqis numeriku ma kienx statistikament sinifikanti fl-istudju ROCKIES (D5740C00002) (9.8% kontra 13.2%).

Riżultati rrappurtati minn pazjenti mhux fuq dijalisi

Fl-istudju DOLOMITES (1517-CL-0610) ġie stabbilit in-nuqqas ta' inferjorità ta' roxadustat għal darbepoetin fir-rigward ta' SF-36 PF u SF-36 VT.

Riżultati rrappurtati minn pazjenti fuq dijalisi

Fl-istudju PYRENEES (1517-CL-0613) ġie stabbilit in-nuqqas ta' inferjorità ta' roxadustat għal ESAs fir-rigward ta' tibdiliet SF-36 PF u SF-36 VT mil-linja bażi għal ġimghat 12 sa 28.

Sigurtà klinika

Metaanalizi ta' avvenimenti kardjovaskulari miġbura u aġġudikati

Saret metaanalizi f' 8 984 pazjent, ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri aġġudikati (MACE; kompost ta' mortalità minn kull kawża [ACM, *all-cause mortality*], infart mijokardijaku, puplesija) u MACE+ (kompost ta' ACM, infart mijokardijaku, puplesija, u dħul l-isptar għal angina instabbli jew insuffiċjenza tal-qalb kongestiva), mill-programm ta' studju ta' fażi 3.

Ir-riżultati ta' MACE, MACE+ u ACM huma pprezentati għat-tliet datasets bl-użu tal-proporzjon ta' periklu (HR) miġbur u l-intervall tiegħu ta' kunfidenza ta' 95% (CI). It-tliet datasets jinkludu:

- Dataset ta' korrezzjoni tal-Hb ikkontrollat bil-plaċebo u miġbur f' pazjenti NDD [jinkludi pazjenti mill-istudji OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) u ALPS (1517-CL-0608); ara Tabella 4]
- Dataset ta' korrezzjoni tal-Hb ikkontrollat b'ESA u miġbur f' pazjenti NDD u ID-DD [jinkludi pazjenti mill-istudji DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) u l-pazjenti ID-DD mill-istudji SIERRAS (FGCL-4592-064) u ROCKIES (D5740C00002); ara Tabella 4]

- Dataset ta' konverzjoni għal ESA ikkontrollat b'ESA u miġbur f'pazjenti DD Stabbli [jinkludi pazjenti mill-istudju PYRENEES (1517-CL-0613) u pazjenti DD Stabbli mill-istudji ROCKIES (D5740C00002) u SIERRAS (FGCL-4592-064); ara Tabella 4]

MACE, MACE+ u ACM fis-sett tal-korrezzjoni tal-Hb ikkontrollat bi placebo ta' pazjenti CKD li mhumiex dipendenti fuq id-dijalisi

F'pazjenti NDD l-analiżi dwar MACE, MACE+ u ACM tal-analiżijiet ta' waqt it-trattament inkludiet d-data kollha mill-bidu tat-trattament tal-istudju sat-tmiem tal-perjodu ta' segwitu, jiġifieri 28 jum wara li intemm l-aħħar trattament. L-analiżijiet fuq trattament użaw mudell Cox b'tagħbija inversa għall-probabbiltà ta' ċensura (metodu IPCW, *Inverse Probability of Censoring Weighting*) li għandu l-għan li jagħmel tajjeb għad-differenzi fil-perjodu ta' żmien ta' segwitu bejn roxadustat u l-placebo inklużi kontributuri li huma identifikati bħala li jżidu r-riskju u jwasslu għal twaqqif bikri, b'mod partikolari determinanti tar-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*) stmata u Hb fil-linja bażi u maż-żmien. Mhuwix ċar jekk b'dan il-mudell jibqax element ta' konfużjoni. L-HRs għall-analiżijiet fuq trattament kienu 1.26, 1.17 u 1.16 (ara Tabella 9). L-analiżijiet ITT kienu jinkludu d-data mill-bidu tat-trattament tal-istudju sat-tmiem tas-segwitu għas-sigurtà wara t-trattament. L-analiżi ITT giet inkluża biex turi żbilanċ fid-distribuzzjoni tar-riskju li jiffavorixxi l-placebo fl-analiżi tat-trattament, madankollu, l-analiżijiet ITT ġeneralment juru tnaqqis fil-preċiżjoni tal-istima tal-effetti tat-trattament bil-medicina tal-istudju, u f'dawn l-analiżijiet ITT il-pregudizzju ma jistax jiġi eskluż kompletament, speċjalment peress li t-terapija ta' salvataġġ b'ESA giet introdotta wara li twaqqaf it-trattament tal-istudju. L-HRs kienu 1.10, 1.07 u 1.08, b'limiti massimi tas-CIs ta' 95% ta' 1.27, 1.21 u 1.26, rispettivament.

Tabella 9. Is-sigurtà u l-mortalità CV fil-grupp NDD tal-korrezzjoni tal-Hb ikkontrollat bi placebo

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 2 386	Plaċebo n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Plaċebo n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Plaċebo n = 1 884
Fuq it-trattament						
Numru ta' pazjenti b'avvenimenti (%)	344 (14.4)	166 (8.8)	448 (18.8)	242 (12.8)	260 (10.9)	122 (6.5)
FAIR	8.7	6.8	11.6	10.1	6.4	5.0
HR (95% CI)	1.26 (1.02, 1.55)		1.17 (0.99, 1.40)		1.16 (0.90, 1.50)	
ITT						
Numru ta' pazjenti b'avvenimenti (%)	480 (20.1)	350 (18.6)	578 (24.2)	432 (22.9)	400 (16.8)	301 (16)
FAIR	10.6	10.3	13.2	13.2	8.3	8.1
HR (95% CI)	1.10 (0.96, 1.27)		1.07 (0.94, 1.21)		1.08 (0.93, 1.26)	

ACM: mortalità minn kull kawża; ACM huwa komponent ta' MACE/MACE+; CI: intervall ta' kunfidenza; FAIR: rata ta' incidenza aġġustata ta' segwitu (numru ta' pazjenti b'avveniment/100 sena ta' pazjent); HR: proporzjon ta' periklu; ITT: intenzjoni li tiġi ttrattata; MACE: avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri (mewt, infart mijokardjaku mhux fatali u/jew puplesija); MACE+: avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri inkluż id-dhul l-isptar għal angina instabbli u/jew insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

MACE, MACE+ u ACM fis-sett tal-korrezzjoni tal-Hb ikkontrollat b'ESA ta' pazjenti CKD mhux dipendenti fuq id-dijalisi u pazjenti CKD dipendenti fuq dijalisi ta' incident

Il-kuntest tal-korrezzjoni tal-Hb ta' pazjenti NDD u ID-DD, il-karatteristiċi fil-linja bażi u r-rati tat-twaqqif tat-trattament kienu komparabbli bejn il-pazjenti miġbura ta' roxadustat u l-pazjenti miġbura ta' ESA. L-analiżi għal MACE, MACE+ u ACM li ġew osservati waqt it-trattament uriet HRs ta' 0.79, 0.78 u 0.78, b'limiti massimi ta' 95% CIs ta' 1.02, 0.98 u 1.05, rispettivament (ara Tabella 10). L-analiżijiet fuq trattament ma juru l-ebda evidenza ta' żieda fis-sigurtà kardjovaskulari jew fir-riskju ta' mortalità b' roxadustat meta mqabbel ma' ESA f'pazjenti CKD li jehtieġu l-korrezzjoni tal-Hb.

Tabella 10. Is-sigurtà u l-mortalità CV fil-grupp b'korrezzjoni tal-Hb b'ESA bhala l-kontroll

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat N = 1 083	ESA N = 1 059	Roxadustat N = 1 083	ESA N = 1 059	Roxadustat N = 1 083	ESA N = 1 059
Fuq it-trattament						
Numru ta' pazjenti b'avvenimenti (%)	105 (9.7)	136 (12.8)	134 (12.4)	171 (16.1)	74 (6.8)	99 (9.3)
IR	6.5	8.2	8.3	10.3	4.6	6.0
HR (95% CI)	0.79 (0.61, 1.02)		0.78 (0.62, 0.98)		0.78 (0.57, 1.05)	

ACM: mortalità minn kull kawża; ACM huwa komponent ta' MACE/MACE+; CI: intervall ta' kunfidenza; ESA: aġent li jstimula l-eritropoezi; HR: proporzjon tal-periklu; IR: rata ta' incidenza (numru ta' pazjenti b'avveniment/100 sena ta' pazjent); MACE: avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri (mewt, infart mijokardijaku mhux fatali u/jew puplesija); MACE+: avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri inkluz id-dhul l-isptar għal angina instabbli u/jew insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

MACE, MACE+ u ACM fis-sett tal-konverżjoni għal ESA tal-pazjenti CKD stabbli dipendenti fuq id-dijalisi b'ESA bhala kontroll

F'pazjenti DD stabbli li kienu qed jikkonvertu minn ESA, ir-riżultati tal-analiżi dwar MACE, MACE+ u ACM osservati fuq it-trattament urew HRs ta' 1.18, 1.03 u 1.23, b'limiti massimi ta' 95% CIs għal HRs ta' 1.38, 1.19 u 1.49, rispettivament (ara Tabella 11). Ir-riżultati f'Tabella 11 għandhom jiġu interpretati b'kawtela minhabba li pazjenti li kienu allokat i għal roxadustat inqalbu minn ESA fil-bidu tal-istudju u l-impatt ta' riskju inerenti meta taqleb għal kwalunkwe trattament ġdid kontra li tibqa' fuq trattament b'Hb stabbilizzat jista' jhawwad ir-riżultati osservati u b'hekk kwalunkwe paragon tal-istimi tal-effett tat-trattament ma jistax jiġi stabbilit b'mod affidabbli.

Tabella 11. Is-sigurtà u l-mortalità CV fil-grupp DD stabbli tal-konverżjoni għal ESA b'ESA bhala l-kontroll

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 594	ESA n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	ESA n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	ESA n = 1 594
Fuq it-trattament						
Numru ta' pazjenti b'avvenimenti (%)	297 (18.6)	301 (18.9)	357 (22.4)	403 (25.3)	212 (13.3)	207 (13.0)
IR	10.4	9.2	12.5	12.3	7.4	6.3
HR (95% CI)	1.18 (1.00, 1.38)		1.03 (0.90, 1.19)		1.23 (1.02, 1.49)	

ACM: mortalità minn kull kawża; ACM huwa komponent ta' MACE/MACE+; CI: intervall ta' kunfidenza; ESA: aġent li jstimula l-eritropoezi; HR: proporzjon tal-periklu; IR: rata ta' incidenza (numru ta' pazjenti b'avveniment/100 sena ta' pazjent); MACE: avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri (mewt, infart mijokardijaku mhux fatali u/jew puplesija); MACE+: avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri inkluz id-dhul l-isptar għal angina instabbli u/jew insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

L-esponiment ta' roxadustat fil-plażma (erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni tal-medicina fil-plażma maż-żmien [AUC] u l-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma [C_{max}]) hija proporzjonali għad-doża fi hdan il-firxa tad-doża terapewtika rakkomandata. F'kors fejn id-doża tingħata tliet darbiet fil-gimgha, il-koncentrazzjonijiet ta' roxadustat fil-plażma fi stat fiss jinkisbu fi żmien gimgha (3 doži) b'akkumulazzjoni minima. Il-farmakokinetika ta' roxadustat ma tinbidilx maż-żmien.

Assorbiment

Il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) ġeneralment jinkisbu saġhtejn wara d-doża fi stat ta' sawm.

L-ġhoti ta' roxadustat mal-ikel naqqas is- C_{max} b'25% iżda ma biddilx l-AUC meta mqabbel mal-istat ta' sawm. Għaldaqstant, roxadustat jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Roxadustat jeħel hafna mal-proteini tal-plażma fil-bniedem (madwar 99%), l-aktar mal-albumina. Il-proporzjon tad-demem mal-plażma ta' roxadustat hu ta' 0.6. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni fi stat fiss kien ta' 24 L.

Bijotrasformazzjoni

Abbażi ta' data *in vitro*, roxadustat huwa substrat għall-enzimi CYP2C8 u UGT1A9, kif ukoll BCRP, OATP1B1, OAT1 u OAT3. Roxadustat mhuwiex substrat għal OATP1B3 jew P-gp. Roxadustat huwa metabolizzat primarjament għal hydroxy-roxadustat u roxadustat-O-glucuronide. Roxadustat mhux mibdul kien il-komponent ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni fil-plażma umana; l-ebda metabolit li seta' jiġi osservat fil-plażma umana ma kien jikkostitwixxi iktar minn 10% tal-esponiment totali ta' materjal relatat mal-prodott mediċinali u ma ġie osservat l-ebda metabolit uman speċifiku.

Eliminazzjoni

Il-half-life ($t_{1/2}$) effettiva medja ta' roxadustat hija madwar 15-il siegħa f'pazjenti b'CKD.

It-tneħħija totali apparenti tal-ġisem (CL/F) ta' roxadustat hija 1.1 L/siegħa f'pazjenti b'CKD mhux fuq dijaliżi u 1.4 L/siegħa f'pazjenti b'CKD fuq dijaliżi. Roxadustat u l-metaboliti tiegħu ma jitneħħewx b'mod sinifikanti permezz ta' emodijaliżi.

Meta roxadustat radjotikkettat ingħata mill-ħalq lil individwi b'saħħithom, l-irkupru medju tar-radjoattività kien ta' 96% (50% fl-ippurgar, 46% fl-awrina). Fl-ippurgar, 28% tad-doża ġiet eliminata bħala roxadustat mhux mibdul. Inqas minn 2% tad-doża ġiet irkuprata fl-awrina bħala roxadustat mhux mibdul.

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti tal-età, is-sess, il-piż tal-ġisem, u r-razza

Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' roxadustat abbażi tal-età (≥ 18), is-sess, ir-razza, il-piż tal-ġisem, il-funzjoni renali (eGFR) jew l-istat tad-dijaliżi f'pazjenti adulti b'anemija minhabba CKD.

Emodijaliżi

F'pazjenti b'CKD dipendenti fuq id-dijaliżi, ma ġew osservati l-ebda differenzi notevoli fil-valuri tal-parametri farmakokinetiċi meta roxadustat ingħata saġhtejn qabel jew siegħa wara l-emodijaliżi. Id-dijaliżi hija rotta negligibbli tat-tneħħija ġenerali ta' roxadustat.

Indeboliment tal-fwied

Wara doża waħda ta' 100 mg roxadustat, l-AUC medja ta' roxadustat kienet 23% oġhla u s- C_{max} mejda kienet 16% inqas f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) u funzjoni tal-kliwi normali meta mqabbla ma' individwi b'funzjonijiet normali tal-fwied u tal-kliwi. Individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B) u funzjoni normali tal-kliwi wrew żieda fl-AUC_{inf} ta' roxadustat mhux marbut (+70%) meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom.

Il-farmakokinetika ta' roxadustat f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) ma ġietx studjata.

Interazzjonijiet bejn Prodotti Mediċinali

Abbażi ta' data *in vitro*, roxadustat huwa inibitur ta' CYP2C8, BCRP, OATP1B1 u OAT3 (ara sezzjoni 4.5). Il-farmakokinetika ta' rosiglitazone (substrat CYP2C8 sensitiv u moderat) ma kinitx affettwata mill-ġhoti flimkien ma' roxadustat. Roxadustat jista' jkun li hu inibitur ta' UGT1A1 intestinali iżda mhux tal-fwied u ma wera l-ebda inibizzjoni ta' enzimi CYP oħra li jimmetabolizzaw jew trasportaturi, jew induzzjoni ta' enzimi CYP f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. M'hemm

l-ebda effett klinikament sinifikanti ta' f'aham adsorbitiv orali jew omeprazole fuq il-farmakokinetika ta' roxadustat. Clopidogrel m'għandu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' roxadustat f'pazjenti b'CKD.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji tat-tossicità b'doži ripetuti

Fl-istudju ta' 26 ġimgħa b'doži ripetuti intermittenti f'firien Sprague-Dawley jew Fisher, roxadustat f'bejn wieħed u ieħor 4 sa 6 darbjet l-AUC totali bid-Doża Umana Massima Rakkomandata (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose*) irriżulta f'sejbiet istopatologiċi inklużi valvulopatiji tal-valvoli aortiċi u atrioventrikulari (A-V). Dawn is-sejbiet kienu preżenti f'annimali li kienu għadhom haġġin fil-mument tat-twaqqif kif ukoll f'annimali mitmuma kmieni fi stat moribond. Barra minn hekk, is-sejbiet ma kinux kompletament reversibbli minhabba li kienu preżenti wkoll fl-annimali fit-tmien ta' perjodu ta' rkupru ta' 30 jum.

Fi studji tat-tossicità b'doži ripetuti f'annimali f'saħħithom giet osservata farmakologija esagerata li rriżultat f'eritropoezi eċċessiva.

Bidliet ematologiċi bħal tnaqqis fil-plejtlits li jiċċirkolaw kif ukoll židiet fil-ħin parzjali ta' tromboplastin attiv u fil-ħin ta' protrombin ġew innutati fil-firien minn madwar darbtejn l-AUC totali bl-MRHD. Ġew innutati trombi fil-mudullun (esponimenti sistemiċi ta' madwar 7 darbjet l-AUC totali bl-MRHD fil-firien), fil-kliwi (esponimenti sistemiċi ta' madwar 5 sa 6 darbjet l-AUC totali bl-MRHD fil-firien), fil-pulmun (esponimenti sistemiċi ta' madwar 8 darbjet u darbtejn l-AUC totali bl-MRHD fil-firien u xadini cynomolgus, rispettivament), u fil-qalb (esponimenti sistemiċi ta' bejn wieħed u ieħor 4 sa 6 darbjet l-AUC totali bl-MRHD fil-firien).

Sigurtà tal-moħħ

Fl-istudju b'doži ripetuti intermittenti ta' 26 ġimgħa fil-firien Sprague-Dawley, annimal wieħed, b'madwar 6 darbjet l-AUC totali bl-MRHD wera sejba istologika ta' nekroži u glijoži tal-moħħ. F'firien Fisher, ittrattati għall-istess tul ta' żmien, giet innutata nekroži tal-moħħ/hippocampus f'total ta' erba' annimali f'madwar 3 sa 5 darbjet l-AUC totali bl-MRHD.

Xadini cynomolgus li ngħataw roxadustat b'mod intermittenti għal 22 jew 52 ġimgħa ma wrewx sejbiet simili f'esponimenti sistemiċi li laħqu sa madwar darbtejn l-AUC totali bl-MRHD.

Karċinoġeniċità u mutaġeniċità

Roxadustat kien negattiv fit-test Ames tal-mutaġeniċità *in vitro*, fit-test *in vitro* ta' aberrazzjoni tal-kromożomi fil-limfoċiti ta' demm periferali uman u f'test *in vivo* tal-mikronukleji fi ġrieden b'40 darba l-MRHD ibbażat fuq doża ekwivalenti umana.

Fl-istudji dwar il-karċinoġeniċità fil-ġrieden u l-firien, l-annimali ngħataw roxadustat f'kors ta' doża klinika ta' tliet darbjet fil-ġimgħa. Minhabba t-tneħħija rapida ta' roxadustat fl-annimali gerriema, l-esponimenti sistemiċi ma kinux kontinwi matul il-perjodu tad-dożaġġ. Għaldaqstant, jista' jkun li l-effetti karċinoġeniċi barra mill-mira huma sottovalutati.

Fl-istudju ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità fil-ġrieden, ġew osservati židiet sinifikanti fl-inċidenza ta' karċinoma bronkoalveolari tal-pulmun fil-gruppi ta' doża baxxa u għolja (esponimenti sistemiċi madwar darba u madwar 3 darbjet l-AUC totali bl-MRHD). Žieda sinifikanti f'fibrosarcoma subcutis dehret fin-nisa fil-grupp ta' doża għolja (esponimenti sistemiċi madwar 3 darbjet l-AUC totali bl-MRHD).

Fl-istudju ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità fil-firien, giet osservata žieda sinifikanti fl-inċidenza ta' adenoma tal-glandoli mammarji f'doża fil-livell tan-nofs (esponiment sistemiku inqas mill-AUC totali bl-MRHD). Madankollu, is-sejba ma kinitx relatata mad-doża u l-inċidenza ta' dan it-tip ta' tumor kienet aktar baxxa fl-ogħla livell tad-doża ttestjata (esponiment sistemiku madwar darbtejn l-AUC totali bl-MRHD) u għalhekk ma kienx ikkunsidrat relatat mas-sustanza ttestjata.

Fl-istudji kliniċi ma ġewx osservati sejbiet simili għall-istudji dwar il-karċinoġenicità fil-ġrieden u l-firien.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Roxadustat ma kellu l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità fil-firien irġiel jew nisa trattati b'madwar 4 darbiet l-espożizzjoni fil-bniedem bl-MRHD. Madankollu, fin-NOAEL fil-firien irġiel, kien hemm tnaqqis fil-piżijiet tal-epididimis u l-vezikoli seminali (bil-fluwidu) mingħajr effetti fuq il-fertilità maskili. In-NOEL għal kwalunkwe sejba relatata ma' organu riproduttiv maskili kien 1.6 darbiet l-MRHD. Fil-firien nisa kien hemm żidiet fin-numru ta' embrijuni mhux vijabbli u telf wara l-impjantazzjoni f'dan il-livell ta' doża meta mqabbla mal-annimali ta' kontroll.

Riżultati mill-istudji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp fil-firien u l-fniek urew tnaqqis fil-piż medju tal-fetu jew tal-frieħ, zieda medja fil-piż tal-plaċenta, abort u mortalità tal-frieħ.

Firien tqal Sprague-Dawley li ngħataw roxadustat kuljum mill-impjantazzjoni sal-għeluq tal-palat iebes (Jiem tal-Ġestazzjoni 7-17) urew tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u zieda fl-alterazzjonijiet skelettriċi ta' bejn wiehed u iehor 6 darbiet l-AUC totali bl-MRHD. Roxadustat ma kellu l-ebda effett fuq is-sopravivenza tal-fetu wara l-impjantazzjoni.

Fniek ta' New Zealand tqal ingħataw roxadustat kuljum minn Jum tal-Ġestazzjoni 7 sa Jum tal-Ġestazzjoni 19 u sarulhom operazzjonijiet Ċesarji f'Jum tal-Ġestazzjoni 29. L-għoti ta' roxadustat f'esponimenti sistemiċi li laħqu madwar 3 darbiet l-AUC totali bl-MRHD ma wera l-ebda sejba embrijufetali. Madanakollu, fenka waħda abortiet b'doża ta' madwar l-AUC totali bl-MRHD u 2 ifniek abortew b'doża ta' madwar 3 darbiet l-AUC totali bl-MRHD, u ġisem il-fniek nisa li abortew deher li kien irqiq.

Fl-istudju dwar l-iżvilupp perinatali/wara t-twelid fil-firien Sprague-Dawley, firien tqal ingħataw roxadustat kuljum mill-Jum tal-Ġestazzjoni 7 sa Jum it-Treddiġh 20. Matul il-perjodu tat-treddiġh, frieħ minn ommijiet li ngħataw roxadustat f'doża ta' madwar darbtejn is- C_{max} totali tal-MRHD urew mortalità għolja matul il-perjodu ta' qabel it-ftim u ġew saġrifikati waqt il-ftim. Frieħ minn ommijiet li ngħataw roxadustat f'doži li rriżultaw f'esponimenti sistemiċi ta' madwar 3 darbiet l-espożizzjoni umana tal-MRHD urew tnaqqis sinifikanti tas-sopravivenza fil-21 jum wara t-twelid (indiċi ta' treddiġh) meta mqabbla ma' frieħ minn boton ta' kontroll.

Fi studju cross-fostering, l-iktar effetti qawwi fuq il-vijabbiltà tal-frieħ tal-firien ġew osservati fil-frieħ esposti għal roxadustat wara t-twelid biss, u l-vijabbiltà tal-frieħ esposti għal roxadustat sakemm twieldu kienet inqas minn dik ta' frieħ mhux esposti.

L-istudju ta' cross-fostering fejn frieħ minn firien mhux esposti ġew imreddgħa minn ommijiet li kienu ttrattati b'roxadustat (doża ekwivalenti għall-bniedem ta' madwar darbtejn tal-MRHD), wera li kien hemm roxadustat fil-plażma tal-frieħ li jindika t-trasferiment tal-medicina permezz tal-ħalib. Il-ħalib minn dawn l-ommijiet kellu roxadustat preżenti. Il-frieħ li kienu esposti għall-ħalib li kien fih roxadustat urew rata ta' sopravivenza iktar baxxa (85.1%) meta mqabbla ma' frieħ minn ommijiet mhux trattati mredda' minn ommijiet mhux trattati (98.5% rata ta' sopravivenza). Il-piż medju tal-ġisem tal-frieħ li baqgħu ħajjin u li ġew esposti għal roxadustat matul il-perjodu tat-treddiġh kien ukoll inqas minn dak tal-frieħ ta' kontroll (l-ebda esponiment *in utero* – l-ebda esponiment fil-ħalib).

Sigurtà kardjovaskulari

Studju farmakoloġiku dwar is-sigurtà kardjovaskulari wera żidiet fir-rata tat-taħbit tal-qalb wara għoti wiehed ta' 100 mg/kg roxadustat fix-xadini. Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-hERG jew l-ECG. Studji addizzjonali dwar il-farmakoloġija tas-sigurtà fil-firien urew li roxadustat naqqas ir-reżistenza periferali totali segwit minn zieda riflessa fir-rata tat-taħbit tal-qalb minn esponiment ta' madwar sitt darbiet tal-MRHD.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Cellulose, microcrystalline (E460 (i))

Croscarmellose sodium (E468)

Povidone (E1201)

Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

Poly(vinyl alcohol) (E1203)

Talc (E553b)

Macrogol (E1521)

Allura Red AC aluminium lake (E129)

Titanium dioxide (E171)

Lecithin (soya) (E322)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/aluminju mtaqqbin ta'doża waħda f'kartun. Daqsijiet tal-pakkett: li fihom 12 x 1 u 36 x 1 pilloli miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

12 x 1 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1574/001 – 005

36 x 1 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1574/006 – 010

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Awwissu 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evrenzo 20 mg pilloli miksija b'rita
roxadustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 20 mg roxadustat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, traċċi ta' leċitina tas-sojja u Allura Red AC aluminium lake (E129).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

12x1 pilloli miksija b'rita
36x1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

M'għandekx tomghod, tkisser jew tfarrak il-pilloli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1574/001 12 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1574/006 36 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

evrenzo 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Evrenzo pilloli ta' 20 mg
roxadustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evrenzo 50 mg pilloli miksija b'rita
roxadustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg roxadustat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, traċċi ta' leċitina tas-sojja u Allura Red AC aluminium lake (E129).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

12x1 pilloli miksija b'rita
36x1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

M'għandekx tomghod, tkisser jew tfarrak il-pilloli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1574/002 12 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1574/007 36 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

evrenzo 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Evrenzo pilloli ta' 50 mg
roxadustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evrenzo 70 mg pilloli miksija b'rita
roxadustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 70 mg roxadustat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, traċċi ta' leċitina tas-sojja u Allura Red AC aluminium lake (E129).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

12x1 pilloli miksija b'rita
36x1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

M'għandekx tomghod, tkisser jew tfarrak il-pilloli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1574/003 12 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1574/008 36 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

evrenzo 70 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Evrenzo pilloli ta' 70 mg
roxadustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evrenzo 100 mg pilloli miksija b'rita
roxadustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 100 mg roxadustat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, traċċi ta' leċitina tas-sojja u Allura Red AC aluminium lake (E129).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

12x1 pilloli miksija b'rita
36x1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

M'għandekx tomghod, tkisser jew tfarrak il-pilloli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1574/004 12 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1574/009 36 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

evrenzo 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Evrenzo pilloli ta' 100 mg
roxadustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evrenzo 150 mg pilloli miksija b'rita
roxadustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 150 mg roxadustat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, traċċi ta' leċitina tas-sojja u Allura Red AC aluminium lake (E129).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

12x1 pilloli miksija b'rita
36x1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

M'għandekx tomghod, tkisser jew tfarrak il-pilloli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1574/005 12 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1574/010 36 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

evrenzo 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Evrenzo pilloli ta' 150 mg
roxadustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni importanti għall-pazjent

Evrenzo 20 mg pilloli miksija b'rita
Evrenzo 50 mg pilloli miksija b'rita
Evrenzo 70 mg pilloli miksija b'rita
Evrenzo 100 mg pilloli miksija b'rita
Evrenzo 150 mg pilloli miksija b'rita
roxadustat

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 dwar kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Evrenzo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Evrenzo
3. Kif għandek tiehu Evrenzo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Evrenzo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Evrenzo u għalxiex jintuża

X'inhum Evrenzo

Evrenzo huwa mediċina li żżid in-numru ta' ċelloli ħomor tad-demm u l-livell ta' emoglobina fid-demm tiegħek. Fih is-sustanza attiva roxadustat.

Għalxiex jintuża Evrenzo

Evrenzo jintuża biex jittratta adulti b'anemija sintomatika li sseħħ f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. L-anemija hija meta jkollok wisq ftit ċelloli ħomor tad-demm u l-livell tal-emoglobina tiegħek ikun baxx wisq. B'hekk, ġismek jista' ma jirċevix biżżejjed ossiġnu. L-anemija tista' tikkawża sintomi bħal gheja, dgħufija, jew qtugħ ta' nifs.

Kif jahdem Evrenzo

Roxadustat, is-sustanza attiva f'Evrenzo, jahdem billi jżid il-livell ta' HIF, sustanza fil-ġisem li żżid il-produzzjoni ta' ċelloli ħomor tad-demm meta l-livelli tal-ossiġnu jkunu baxxi. Il-mediċina tgħolli l-livelli ta' HIF, u b'hekk iżżid il-produzzjoni ta' ċelloli ħomor tad-demm u tgħolli l-livelli tal-emoglobina (il-proteina li għorr l-ossiġnu fiċ-ċelloli ħomor tad-demm). Dan itejjeb il-provvista tal-ossiġenu għal ġismek u jista' jnaqqas is-sintomi tal-anemija tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Evrenzo

Tihux Evrenzo

- jekk inti allergiku għall-karawett jew is-sojja, m'ghandekx tuża din il-medicina. Evrenzo fih il-lecitina tas-sojja.
- jekk inti allergiku għal roxadustat jew xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek iktar minn 6 xhur tqala, (ikun ukoll aħjar li wiehed jevita din il-medicina fil-bidu tat-tqala - ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).
- jekk qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Evrenzo:

- jekk għandek l-epilessija jew qatt kellek xi konvulzjonijiet jew aċċessjonijiet.
- jekk għandek sinjali u sintomi ta' infezzjoni, li jistgħu jinkludu deni, għaraq jew tkexkix ta' bard, ugiġh fil-grizmejn, imnieher inixxi, qtugħ ta' nifs, thossok dghajef, konfużjoni, sogħla, rimettar, dijarea jew ugiġh fl-istonku, thoss hruq meta tghaddi l-awrina, gilda ħamra jew tenera jew feriti fuq ġismek.
- jekk għandek marda tal-fwied.

Mard kroniku tal-kliewi u l-anemija jistgħu jżidu r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari u mewt. Huwa importanti li timmaniġġja l-anemija tiegħek. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-emoglobina tiegħek u jikkunsidra wkoll il-kors tat-trattament tiegħek peress li t-trattament għall-anemija u l-qlib bejn it-trattamenti għall-anemija jistgħu jkollhom impatt negattiv fuq is-saħħa kardjovaskulari tiegħek ukoll.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih:

- jekk ikollok emboli fid-demm:
 - fil-vini ta' riġlejk (trombozi fil-vini profondi jew DVT), li s-sinjali tagħhom jistgħu jinkludu wgiġh u/jew nefha fis-saqajn, bugħawwieġ jew sensazzjoni ta' shana fir-riġel affettwat;
 - fil-pulmun (emboliżmu pulmonari jew PE), li s-sinjali tagħhom jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs f'daqqa, ugiġh fis-sider (ġeneralment aghar man-nifs), sensazzjoni ta' ansjetà, sturdament, thossok li se jagħtik hass ħazin, jew tintilef minn sensik; taħbit mghaġġel tal-qalb, sogħla (xi drabi bid-demm);
 - fl-aċċess tal-emodijalisi tiegħek (trombozi fl-aċċess vaskulari jew VAT) li twaqqaf l-aċċess vaskulari milli jahdem; sinjali ta' dan jistgħu jinkludu nefha, ħmura, twebbis jew thaxxin tal-gilda madwar l-aċċess tiegħek, hruq ta' likwidu fis-sit tal-aċċess, ma thossx vibrazzjoni ("tferfir") fuq iż-żona tal-aċċess;
- jekk jagħtik attakk (konvulzjoni jew aċċessjoni) jew sinjali ta' twissija li jista' jkun se jagħtik attakk, bħal ugiġh ta' ras, irritabbiltà, biża', konfużjoni jew sentimenti mhux tas-soltu;
- jekk għandek sinjali u sintomi ta' infezzjoni, li jinkludu deni, għaraq jew tkexkix ta' bard, ugiġh fil-grizmejn, imnieher inixxi, qtugħ ta' nifs, thossok dghajef jew li se jagħtik hass ħazin, konfużjoni, sogħla, rimettar, dijarea jew ugiġh fl-istonku, hruq meta tghaddi l-awrina, gilda ħamra jew tenera jew feriti fuq ġismek;
- jekk għandek sinjali u sintomi ta' puplesija (aċċident ċerebrovaskulari), li jinkludu dghufija jew telf ta' sensazzjoni f'daqqa fil-wiċċ, fid-driegħ jew fir-riġel, b'mod speċjali fuq naħa waħda tal-ġisem, konfużjoni f'daqqa, diffikultà biex titkellem jew tifhem, diffikultà f'daqqa biex tara minn għajnejn waħda jew miż-żewġ għajnejn, ugiġh ta' ras severa, telf mis-sensi jew hass ħazin, attakk (aċċessjoni), telf ta' koordinazzjoni, telf tal-bilanċ.

L-użu ħazin jista' jwassal għal zieda fiċ-ċelloli tad-demm u konsegwentement id-demm jehxien. Dan jista' jikkawża problemi possibbilment fatali fil-qalb jew fil-vini/arterji.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Evrenzo lit-tfal u lil adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena minħabba li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu tiegħu f'dawn l-etajiet.

Mediċini oħra u Evrenzo

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Evrenzo jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu dawn il-mediċini, jew dawn il-mediċini jistgħu jaffettwaw kif jahdem Evrenzo.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk għandek, jew qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini biex inaqqsu l-livelli tal-fosfati fid-demm tiegħek (imsejha leganti tal-fosfati) jew mediċini oħra jew supplimenti li fihom il-kalċju, il-hadid, il-manjeżju jew l-aluminju (imsejha katjoni multivalenti), bħal sevelamer carbonate jew calcium acetate. Għandek tiehu Evrenzo mill-inqas siegħa wara dawn il-mediċini jew supplimenti. Inkella roxadustat ma jiġix assorbit sew minn ġismek.
- mediċina msejha probenecid biex tittratta l-gotta.
- mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol, bħal simvastatin, atorvastatin, jew rosuvastatin (imsejha wkoll "statins"), jew gemfibrozil.
- mediċini oħra użati biex jittrattaw l-anemija bħal aġenti li jstimulaw l-eritropoezi (ESAs, *erythropoiesis-stimulating agents*).

Jekk normalment tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jibdilha u jiktiblek mediċina differenti waqt it-trattament tiegħek b'Evrenzo.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila, tahseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek. Evrenzo jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek. Evrenzo mhuwiex rakkomandat fl-ewwel 6 xhur tat-tqala u m'għandux jittiehed fl-aħħar 3 xhur tat-tqala. Nisa li jistgħu joħorġu tqal u li jieħdu Evrenzo għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'Evrenzo u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Evrenzo. Jekk tuża kontraċettiv ormonali, għandek tuża wkoll metodu barriera, bħal kondom, jew dijaframma.

M'għandekx tredda' jekk qed tiehu trattament b'Evrenzo. Mhux magħruf jekk Evrenzo jgħaddix fil-ħalib tas-sider u b'hekk jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina tista' taffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Jistgħu jsehhu aċċessjonijiet bħala effett sekondarju (ara sezzjoni 4).

Evrenzo fih lactose, il-leċitina tas-sojja u Allura Red AC aluminium lake

Evrenzo fih zokkor (lactose), traċċi ta' karawett u sojja (leċitina tas-sojja), u aġent kulurant aġo (Allura Red AC aluminium lake). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor jew li inti allergiku għall-karawett, is-sojja jew aġenti kuluranti aġo, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Evrenzo

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se jgħidlek liema doża ta' Evrenzo għandek tiehu.

It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-livelli tal-emoglobina tiegħek regolarment u jżid jew inaqqs id-doża tiegħek abbażi tal-livelli tal-emoglobina tiegħek.

Evrenzo jittiehed mill-ħalq bħala pilloli.

Kif tiehu Evrenzo

- Hu d-doża tiegħek ta' Evrenzo tliet darbiet fil-ġimgħa sakemm it-tabib ma qallekx mod ieħor.

- M'għandek qatt tiehu Evrenzo fi ġranet konsekuttivi.
- Hu Evrenzo fl-istess tlett ijiem kull ġimgħa.
- Evrenzo jista' jittiehed mal-ikel jew bejn ikla u oħra.
- Ibla' l-pillola shiħa.
- M'għandekx tomgħod, tkisser jew tfarrak il-pilloli.

Hu Evrenzo mill-inqas siegħa wara li tkun ħadt mediċini li jnaqqsu l-livelli tal-fosfat fid-demem tiegħek (imsejha leganti tal-fosfati) jew mediċini oħra jew supplimenti li fihom il-kalcju, il-ħadid, il-manjeżju jew l-aluminju (imsejha katjoni multivalenti).

Skeda tad-Dożaġġ

Skeda ta' dożaġġ ta' 3 darbiet fil-ġimgħa

Evrenzo jiġi f'pakkett b'folja li fiha mediċina għal 4 ġimgħat (12-il pillola), maqsuma f'4 ringieli. Kull ringiela fiha l-mediċina għal ġimgħa (3 pilloli). Kun żgur li kull ġimgħa tiehu pilloli mill-istess ringiela.

Id-doża tiegħek tvarja minn 20 mg tliet darbiet fil-ġimgħa sa massimu ta' 400 mg tliet darbiet fil-ġimgħa.

Dożaġġi bi frekwenza differenti

F'każijiet eċċezzjonali (abbażi tal-livelli tal-emoglobina tiegħek), it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbaxxi d-doża tiegħek ta' Evrenzo għal 20 mg darbtejn jew darba fil-ġimgħa. F'dan il-każ it-tabib tiegħek ser jispjegalek f'liema ġranet tal-ġimgħa għandek tiehu d-doża tiegħek.

Doża li tehtieg aktar minn pillola 1

Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ikollok pakkett b'folja waħda għal kull xahar. Jekk id-doża tiegħek tehtieg aktar minn pakkett b'folja waħda, ser ikollok bżonn tiehu pillola minn kull folja f'kull ġurnata fejn imissek tiehu d-doża. It-tabib tiegħek ser jispjegalek meta u kemm għandek tiehu pilloli.

It-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-livell tal-emoglobina tiegħek u jista' jwaqqaf it-trattament tiegħek temporanjament jekk il-livell tal-emoglobina tiegħek joghla wisq. Tergax tibda t-trattament sakemm jgħidlek biex tagħmel dan it-tabib. It-tabib tiegħek ser jgħidlek liema doża ta' Evrenzo għandek tiehu u meta għandek terġa' tibda teħodha.

Jekk tiehu Evrenzo aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli jew doża oġġla milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Evrenzo

- M'għandek qatt tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.
- Jekk ikun baqa' aktar minn 24 siegħa (ġurnata) qabel id-doża skedata li jmiss, hu d-doża li nsejt malajr kemm jista' jkun u hu d-doża li jmiss fil-jum skedat li jmiss.
- Jekk ikun baqa' inqas minn 24 siegħa (ġurnata) qabel id-doża skedata li jmiss, aqbez id-doża li tkun nsejt u hu d-doża li jmiss fil-jum skedat li jmiss.

Jekk tieqaf tiehu Evrenzo

Tiqafx tiehu din il-mediċina sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji possibbli jistghu jkunu serji. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- embolu tad-demmm fil-vini ta' riġlejk (trombozi fil-vini profondi jew DVT) (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10).
- embolu tad-demmm fil-pulmuni (emboliżmu pulmonari) (jista' affettwa sa persuna 1 minn kull 100).
- embolu tad-demmm fl-aċċess għall-dijalisi tad-demmm tiegħek (trombozi fl-aċċess vaskulari jew VAT) li jikkawża li l-aċċess vaskulari jagħlaq jew jieqaf jaħdem jekk qed tuża fistula jew graft għal aċċess għad-dijalisi (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10).
- tbenġil mhux spjegabbli jew raxx ta' rqajja' homor żgħar li jidhru fuq il-ġilda (imsejha petechiae), fsada fit-tul minn qatgħat fil-ġilda, fsada mill-ħanek jew mill-immieher, demm fl-awrina jew fl-ippurgar, fsada fl-abjad ta' għajnejk (livelli baxxi ta' plejtlits fid-demmm, tromboċitopenija) (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10).
- aċċessjonijiet u sinjali ta' twissija ta' attackki (konvulżjonijiet jew aċċessjonijiet) (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).
- sepsis, infezzjoni serja jew li, f'każijiet rari, tista' twassal għall-mewt (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10).
- ħmura u tqaxxir tal-ġilda fuq żona akbar tal-ġisem, li tista' thokkok jew tuġgħek (dermatite ta' tqaxxir) (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

Effetti sekondarji ohra possibbli

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- żieda fl-ammont tal-potassium
- pressjoni għolja
- dardir (nawsja)
- dijarea
- nefha minhabba li jinżamm il-fluwidu fl-estremijiet (edema periferali)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- diffikultà biex torqod (insomnja)
- uġiġħ ta' ras
- rimettar
- stitikezza
- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demmm (tromboċitopenija)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- żieda fl-ammont ta' bilirubina fid-demmm

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- tnaqqis fil-funzjoni tat-tirojde
- żieda tar-ram fid-demmm

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Evrenzo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Evrenzo

Evrenzo 20 mg:

- Is-sustanza attiva hi roxadustat. Kull pillola fiha 20 mg roxadustat.

Evrenzo 50 mg:

- Is-sustanza attiva hi roxadustat. Kull pillola fiha 50 mg roxadustat.

Evrenzo 70 mg:

- Is-sustanza attiva hi roxadustat. Kull pillola fiha 70 mg roxadustat.

Evrenzo 100 mg:

- Is-sustanza attiva hi roxadustat. Kull pillola fiha 100 mg roxadustat.

Evrenzo 150 mg:

- Is-sustanza attiva hi roxadustat. Kull pillola fiha 150 mg roxadustat.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:

- qalba tal-pillola: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468), povidone (E1201), magnesium stearate (E470b).
- kisja tar-rita: polyvinyl alcohol (E1203), talc (E553b), macrogol (E1521), Allura Red Aluminum Lake AC (E129), titanium dioxide (E171), leċitina (sojja) (E322).

Kif jidher Evrenzo u l-kontenut tal-pakkett

Evrenzo 20 mg huma pilloli ħomor, ovali, miksijin b'rita, imnaqqxa b'"20"fuq naħa waħda.

Evrenzo 50 mg huma pilloli ħomor, ovali, miksijin b'rita, imnaqqxa b'"50"fuq naħa waħda.

Evrenzo 70 mg huma pilloli ħomor, tondi, miksijin b'rita, imnaqqxa b'"70"fuq naħa waħda.

Evrenzo 100 mg huma pilloli ħomor, ovali, miksijin b'rita, imnaqqxa b'"100"fuq naħa waħda.

Evrenzo 150 mg huma pilloli ħomor, forma ta' lewża, miksijin b'rita, imnaqqxa b'"150"fuq naħa waħda.

Evrenzo huwa disponibbli f'folji ta' doża waħda mtaqqba tal-PVC/aluminju f'pakketti li fihom 12 x 1 pilloli miksija b'rita u 36 x 1 pilloli miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

In-Netherlands

Manifattur

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal roxadustat, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar it-tromboċitopenija minn prova/i klinika/kliniċi, il-letteratura, rapporti spontanji li jinkludu, f'xi każijiet, relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge u/jew re-challenge pożittiv u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, ir-Rapporteur tal-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn roxadustat u t-Tromboċitopenija hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Ir-Rapporteur tal-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott għal prodotti li fihom roxadustat għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal roxadustat, is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom roxadustat mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.