ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 20 mg comprimidos revestidos por película
Evrenzo 50 mg comprimidos revestidos por película
Evrenzo 70 mg comprimidos revestidos por película
Evrenzo 100 mg comprimidos revestidos por película
Evrenzo 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Evrenzo 20 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 20 mg de roxadustate.

Evrenzo 50 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 50 mg de roxadustate.

Evrenzo 70 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 70 mg de roxadustate.

Evrenzo 100 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 100 mg de roxadustate.

Evrenzo 150 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 150 mg de roxadustate.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película de 20 mg contém 40,5 mg de lactose, 0,9 mg de laca de alumínio Allura Red AC e 0,21 mg de lecitina de soja.
Cada comprimido revestido por película de 50 mg contém 101,2 mg de lactose, 1,7 mg de laca de alumínio Allura Red AC e 0,39 mg de lecitina de soja.
Cada comprimido revestido por película de 70 mg contém 141,6 mg de lactose, 2,1 mg de laca de alumínio Allura Red AC e 0,47 mg de lecitina de soja.
Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 202,4 mg de lactose, 2,8 mg de laca de alumínio Allura Red AC e 0,63 mg de lecitina de soja.
Cada comprimido revestido por película de 150 mg contém 303,5 mg de lactose, 3,7 mg de laca de alumínio Allura Red AC e 0,84 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película (comprimidos).

Evrenzo 20 mg comprimidos
Comprimidos vermelhos, ovais (aproximadamente 8 mm × 4 mm) com o número "20" em relevo num dos lados.

Evrenzo 50 mg comprimidos
Comprimidos vermelhos, ovais (aproximadamente 11 mm × 6 mm) com o número "50" em relevo num dos lados.

Evrenzo 70 mg comprimidos
Comprimidos vermelhos, redondos (aproximadamente 9 mm) com o número "70" em relevo num dos lados.

Evrenzo 100 mg comprimidos
Comprimidos vermelhos, ovais (aproximadamente 14 mm × 7 mm) com o número "100" em relevo num dos lados.

Evrenzo 150 mg comprimidos
Comprimidos vermelhos, em forma de amêndoa (aproximadamente 14 mm × 9 mm) com o número "150" em relevo num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Evrenzo é indicado no tratamento de doentes adultos com anemia sintomática associada a doença renal crónica (DRC).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com roxadustate deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da anemia. Todas as outras causas de anemia devem ser avaliadas antes de iniciar a terapêutica com Evrenzo e quando se decidir aumentar a dose.

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, o sexo e o impacto global da doença; é necessária uma avaliação médica da condição e do percurso clínico do doente individual. Além da presença de sintomas de anemia, outros critérios podem ser relevantes no âmbito da avaliação da condição e do percurso clínico do doente individual, tais como a taxa de diminuição da concentração de hemoglobina (Hb), a resposta anterior à terapêutica com ferro e o risco de necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos (RBC).

Posologia
A dose apropriada de roxadustate tem de ser tomada por via oral, três vezes por semana, em dias não consecutivos.

A dose deve ser ajustada individualmente de modo a alcançar e manter níveis alvo de Hb entre 10 e 12 g/dl, conforme descrito abaixo.

O tratamento com roxadustate não deve ser continuado além das 24 semanas de terapêutica se não se alcançar um aumento clinicamente significativo dos níveis de Hb. Deverão ser procuradas explicações alternativas para a resposta inadequada, e proceder ao tratamento das mesmas, antes de retomar Evrenzo.

Dose inicial no início do tratamento
A presença de reservas adequadas de ferro deve ser assegurada antes de iniciar o tratamento.

Doentes atualmente sem tratamento com um agente estimulador da eritropoiese (ESA)
Nos doentes a iniciar o tratamento da anemia, que não tenham recebido tratamento prévio com ESA, a dose inicial recomendada de roxadustate é de 70 mg três vezes por semana em doentes com peso inferior a 100 kg e de 100 mg três vezes por semana em doentes com peso igual ou superior a 100 kg.

Conversão de doentes em tratamento com um ESA
Os doentes atualmente em tratamento com um ESA podem ser convertidos para roxadustate. No entanto, a conversão de doentes em diálise, mas estáveis a receber tratamento com um ESA, apenas deve ser considerada quando existir um motivo clínico válido (ver secções 4.4 e 5.1).

Não foi investigada a conversão de doentes que não estão em diálise e que se apresentam estáveis a receber tratamento com um ESA. A decisão de tratar estes doentes com roxadustate deve basear-se numa ponderação individual dos benefícios e riscos para o doente.

A dose inicial recomendada de roxadustate é baseada na dose média de ESA prescrita nas 4 semanas anteriores à conversão (ver Tabela 1). A primeira dose de roxadustate deve substituir a próxima dose agendada da terapêutica atual com ESA.

Tabela 1. Doses iniciais de roxadustate que devem ser tomadas três vezes por semana na conversão de doentes em tratamento com um ESA

Dose de darbepoetina alfa por via intravenosa ou subcutânea (microgramas/semana)	**Dose de epoetina por via intravenosa ou subcutânea (UI/semana)**	**Dose de metoxipolietilenoglicol-epoetina beta por via intravenosa ou subcutânea (microgramas/mês)**	**Dose de roxadustate (miligramas três vezes por semana)**
Menos de 25	Menos de 5 000	Menos de 80	70
Entre 25 e menos de 40	Entre 5 000 e menos de 8 000	Entre 80 e 120, inclusive	100
Entre 40 e 80, inclusive	Mais de 8 000 e até 16 000, inclusive	Entre mais de 120 e 200, inclusive	150
Mais de 80	Mais de 16 000	Mais de 200	200

ESA: agente estimulador da eritropoiese

Ajuste da dose e monitorização da Hb
A dose de manutenção individualizada situa-se entre 20 mg e 400 mg três vezes por semana (ver a secção *dose máxima recomendada*). Os níveis de Hb devem ser monitorizados a cada duas semanas até atingir um nível estável de Hb entre 10 e 12 g/dl e, subsequentemente, a cada 4 semanas ou quando for clinicamente indicado.

A dose de roxadustate pode ser aumentada ou diminuída gradualmente face à dose inicial, sendo este ajuste efetuado 4 semanas após o início do tratamento, e a cada 4 semanas subsequentemente, exceto se a Hb apresentar um aumento superior a 2 g/dl em que, neste caso, a dose deve ser imediatamente diminuída. Ao ajustar a dose de roxadustate, o nível atual de Hb e a velocidade de alteração recente do nível de Hb durante as 4 semanas anteriores devem ser considerados, seguindo os passos de ajuste da dose de acordo com o algoritmo de ajuste da dose descrito na Tabela 2.

O aumento ou a diminuição gradual da dose deve seguir a sequência de doses disponíveis:
20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (apenas para doentes com DRC em diálise).

Tabela 2. Regras para ajuste da dose

Alteração na Hb durante as últimas 4 semanas[1]	**Nível atual de Hb (g/dl):**			
	Inferior a 10,5	**10,5 a 11,9**	**12,0 a 12,9**	**13,0 ou superior**
Alteração no valor superior a +1,0 g/dl	Sem alteração	Reduzir a dose num passo	Reduzir a dose num passo	Suspender a dosagem, monitorizar o nível de Hb e retomar a dosagem quando o
Alteração no valor entre	Aumentar a dose num passo	Sem alteração	Reduzir a dose num passo	

Alteração na Hb durante as últimas 4 semanas[1]	**Nível atual de Hb (g/dl):**			
	Inferior a 10,5	**10,5 a 11,9**	**12,0 a 12,9**	**13,0 ou superior**
-1,0 e +1,0 g/dl				nível de Hb for inferior a 12,0 g/dl, com uma dose reduzida em dois passos
Alteração no valor inferior a -1,0 g/dl	Aumentar a dose num passo	Aumentar a dose num passo	Sem alteração	

A dose de roxadustate não deve ser ajustada mais frequentemente do que uma vez a cada 4 semanas, exceto se a Hb apresentar um aumento superior a 2 g/dl em qualquer momento durante um período de 4 semanas em que, neste caso, a dose deve ser imediatamente diminuída num passo.

[1]Alteração na hemoglobina (Hb) durante as últimas 4 semanas = (valor atual de Hb) – (valor anterior de Hb da colheita de há 4 semanas).

Se uma redução adicional da dose for necessária num doente que já esteja a receber a dose mais baixa (20 mg três vezes por semana), não parta o comprimido de 20 mg para reduzir a dose. Em vez disso, reduza a frequência da dose para duas vezes por semana. Se for necessária uma diminuição adicional da dose, é possível reduzir a frequência da dose para uma vez por semana.

Dose de manutenção
Após a estabilização dos níveis alvo de Hb entre 10 e 12 g/dl, os níveis de Hb devem continuar a ser monitorizados regularmente e as regras para o ajuste da dose devem ser seguidas (ver Tabela 2).

Doentes que iniciam diálise durante o tratamento com roxadustate
Não é necessário qualquer ajuste da dose específico nos doentes com DRC que iniciam diálise enquanto estão a receber tratamento com roxadustate. Devem ser seguidas as regras normais para ajuste da dose (ver Tabela 2).

Tratamento concomitante de roxadustate com indutores ou inibidores
Ao iniciar ou descontinuar o tratamento concomitante com inibidores fortes (p. ex., gemfibrozil) ou indutores (p. ex., rifampicina) da CYP2C8, ou inibidores (p. ex., probenecid) da UGT1A9: os níveis de Hb devem ser monitorizados regularmente e as regras para o ajuste da dose devem ser seguidas (ver Tabela 2; ver também as secções 4.5 e 5.2).

Dose máxima recomendada
Os doentes que não estão em diálise não podem exceder uma dose de roxadustate de 3 mg/kg de peso corporal ou 300 mg três vezes por semana, sendo aplicável a dose mais baixa.

Os doentes em diálise não podem exceder uma dose de roxadustate de 3 mg/kg de peso corporal ou 400 mg três vezes por semana, sendo aplicável a dose mais baixa.

Omissão de dose
Se for esquecida uma dose e faltar mais de 1 dia para a próxima dose agendada, a dose em falta tem de ser tomada assim que for possível. Se faltar 1 dia ou menos para a próxima dose agendada, a dose em falta não pode ser tomada e a dose seguinte tem de ser tomada no próximo dia agendado. Em qualquer um destes casos, o calendário regular de dosagem deve ser retomado subsequentemente.

Populações especiais
Idosos
Não é necessário qualquer ajuste da dose inicial em doentes idosos (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A Child-Pugh) (ver secções 4.4 e 5.2).

Recomenda-se precaução ao prescrever roxadustate a doentes com compromisso hepático moderado. A dose inicial deve ser reduzida para metade ou para o nível de dose mais próximo de metade da dose inicial quando se iniciar o tratamento em doentes com compromisso hepático moderado (classe B Child-Pugh). A utilização de Evrenzo não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (classe C Child-Pugh), uma vez que a segurança e eficácia não foram avaliadas nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de roxadustate em doentes pediátricos (com menos de 18 anos de idade) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração
Os comprimidos revestidos por película Evrenzo devem ser tomados por via oral, com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados, devido à ausência de dados clínicos nessas condições e de modo a proteger o núcleo fotossensível do comprimido contra a fotodegradação.

Os comprimidos devem ser tomados pelo menos 1 hora após a administração de captadores de fosfato (exceto lantânio) ou outros medicamentos que contenham catiões multivalentes, tais como cálcio, ferro, magnésio ou alumínio (ver secções 4.5 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Evrenzo é contraindicado nas seguintes condições:
- Hipersensibilidade à substância ativa, aos amendoins, à soja, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Terceiro trimestre da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de mortalidade e cardiovascular
Globalmente, o risco de mortalidade e cardiovascular associado ao tratamento com roxadustate foi calculado como sendo comparável ao risco de mortalidade e cardiovascular associado à terapêutica com um ESA, com base nos dados da comparação direta entre as duas terapêuticas (ver secção 5.1). Não foi possível calcular este risco com um grau de confiança suficiente *vs*. placebo para os doentes com anemia associada à DRC que não estavam em diálise, pelo que a decisão de tratar estes doentes com roxadustate deve basear-se numa ponderação semelhante à que seria feita antes de iniciar o tratamento com um ESA. Adicionalmente, foram identificados vários fatores contribuintes que podem impor este risco, incluindo a ausência de resposta ao tratamento e a conversão de doentes em diálise estáveis a receber tratamento com um ESA (ver secções 4.2 e 5.1). No caso da ausência de resposta, o tratamento com roxadustate não deve ser continuado além das 24 semanas após o início do tratamento (ver secção 4.2). A conversão de doentes em diálise, mas estáveis, a receber tratamento com um ESA apenas deve ser considerada quando existir um motivo clínico válido (ver secção 4.2). Não foi possível calcular este risco nos doentes estáveis a receber tratamento com um ESA, apresentando anemia associada à DRC e que não estão em diálise, uma vez que este grupo de doentes não foi estudado. A decisão de tratar estes doentes com roxadustate deve basear-se numa ponderação individual dos benefícios e riscos para o doente.

Eventos vasculares trombóticos
O risco de eventos vasculares trombóticos (EVT) notificado deve ser cuidadosamente ponderado relativamente aos possíveis benefícios do tratamento com roxadustate, sobretudo nos doentes com fatores de risco pré-existentes de EVT, incluindo obesidade e antecedentes de EVT (p. ex., trombose venosa profunda [TVP] e embolia pulmonar [EP]). Entre os doentes nos estudos clínicos, a TVP foi notificada como frequente e a EP foi notificada como pouco frequente. A maioria dos eventos de TVP e EP foram graves.

Foram notificados casos de acidentes vasculares cerebrais, incluindo casos fatais de enfarte cerebral, em doentes tratados com roxadustate.

Entre os doentes com DRC em diálise nos estudos clínicos, a trombose do acesso vascular (TAV) foi notificada como muito frequente (ver secção 4.8).

Nos doentes com DRC em diálise, as ocorrências de TAV nos doentes tratados com roxadustate foram mais frequentes durante as primeiras 12 semanas após o início do tratamento, com valores de Hb superiores a 12 g/dl e no contexto de um aumento da Hb superior a 2 g/dl ao longo de 4 semanas. Recomenda-se a monitorização dos níveis de Hb e o ajuste da dose, seguindo as regras para esse efeito (ver Tabela 2), de modo a evitar níveis de Hb superiores a 12 g/dl e um aumento da Hb superior a 2 g/dl ao longo de 4 semanas.

Os doentes com sinais e sintomas de EVT devem ser avaliados imediatamente e tratados de acordo com o tratamento de referência. A decisão de interromper ou descontinuar o tratamento deve basear-se numa ponderação individual dos benefícios e riscos para o doente.

Convulsões
Entre os doentes a receber roxadustate nos estudos clínicos, as convulsões foram notificadas como frequentes (ver secção 4.8). Roxadustate deve ser utilizado com precaução nos doentes com antecedentes de convulsões, epilepsia ou condições médicas associadas a uma predisposição para atividade convulsiva, tais como infeções do sistema nervoso central (SNC). A decisão de interromper ou descontinuar o tratamento deve basear-se numa ponderação individual dos benefícios e riscos para o doente.

Infeções graves
As infeções graves notificadas mais frequentemente foram pneumonia e infeções do trato urinário. Os doentes com sinais e sintomas de infeção devem ser avaliados imediatamente e tratados de acordo com o tratamento de referência.

Sepsis
A sepsis foi uma das infeções graves notificadas mais frequentemente e incluiu casos fatais. Os doentes com sinais e sintomas de sepsis (p. ex., uma infeção disseminada por todo o corpo, em conjunto com pressão arterial baixa e a possibilidade de insuficiência orgânica) devem ser avaliados imediatamente e tratados de acordo com o tratamento de referência.

Hipotiroidismo secundário
Foram notificados casos de hipotiroidismo secundário com a utilização de roxadustate (ver secção 4.8). Estas reações foram reversíveis após a suspensão de roxadustate. A monitorização da função tiroideia é recomendada conforme indicação clínica.

Resposta inadequada à terapêutica
Uma resposta inadequada à terapêutica com roxadustate deverá desencadear a pesquisa de fatores causais. As carências nutricionais devem ser corrigidas. A presença de infeções intercorrentes, perda de sangue oculto, hemólise, toxicidade grave por alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea também podem comprometer a resposta eritropoiética. O número de reticulócitos deve ser considerado no âmbito da avaliação. Se as causas típicas da ausência de resposta forem excluídas e o doente apresentar reticulocitopenia, deverá considerar-se um exame da medula óssea. Se não existir uma causa tratável da resposta inadequada à terapêutica, a terapêutica com Evrenzo não deve ser continuada além das 24 semanas.

Compromisso hepático
Exige-se precaução ao administrar roxadustate a doentes com compromisso hepático moderado (classe B Child-Pugh). A utilização de Evrenzo não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (classe C Child-Pugh) (ver secção 5.2).

Gravidez e contraceção
Roxadustate não deve ser iniciado em mulheres que planeiem engravidar, durante a gravidez ou quando for diagnosticada anemia associada à DRC durante a gravidez. Nestes casos, deverá ser iniciada outra terapêutica, se for apropriado. Se a gravidez ocorrer durante a administração de roxadustate, o tratamento deve ser descontinuado e deve ser iniciado um tratamento alternativo, se for apropriado. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos altamente eficazes durante o tratamento e pelo menos uma semana após a última dose de Evrenzo (ver secções 4.3 e 4.6).

Utilização inadequada
A utilização inadequada pode resultar num aumento excessivo do hematócrito. Isto poderá estar associado a complicações potencialmente fatais no sistema cardiovascular.

Excipientes
Evrenzo contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. Evrenzo contém laca de alumínio Allura Red AC (ver secção 6.1) que pode causar reações alérgicas. Evrenzo contém vestígios de lecitina de soja. Os doentes com alergia ao amendoim ou soja não devem utilizar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre roxadustate
Captadores de fosfato e outros produtos com catiões multivalentes
A coadministração de roxadustate com captadores de fosfato carbonato de sevelâmero ou acetato de cálcio em indivíduos saudáveis diminuiu a AUC de roxadustate em 67% e 46% e a $C_{máx.}$ em 66% e 52%, respetivamente. Roxadustate pode formar um quelato com catiões multivalentes, tais como os presentes nos captadores de fosfato ou noutros produtos que contenham cálcio, ferro, magnésio ou alumínio. A administração desfasada dos captadores de fosfato (pelo menos com 1 hora de intervalo) não apresentou qualquer efeito clinicamente significativo sobre a exposição a roxadustate nos doentes com DRC. Roxadustate deve ser tomado pelo menos 1 hora após a administração de captadores de fosfato ou outros medicamentos ou suplementos que contenham catiões multivalentes (ver secção 4.2). Esta restrição não é aplicável ao carbonato de lantânio, uma vez que a coadministração de roxadustate com carbonato de lantânio não resultou numa alteração clinicamente significativa na exposição plasmática a roxadustate.

Modificadores da atividade da CYP2C8 ou UGT1A9
Roxadustate é um substrato da CYP2C8 e da UGT1A9. A coadministração de roxadustate com gemfibrozil (um inibidor da CYP2C8 e OATP1B1) ou probenecid (um inibidor da UGT e OAT1/OAT3) em indivíduos saudáveis aumentou a AUC de roxadustate para um valor 2,3 vezes superior e a $C_{máx.}$ para um valor 1,4 vezes superior. Monitorize os níveis de Hb ao iniciar ou descontinuar o tratamento concomitante com gemfibrozil, probenecid ou outros inibidores fortes ou indutores da CYP2C8 ou outros inibidores fortes da UGT1A9. Ajuste a dose de roxadustate de acordo com as regras para ajuste da dose (ver Tabela 2), com base na monitorização da Hb.

Efeitos de roxadustate sobre outros medicamentos
Substratos da OATP1B1 ou BCRP
Roxadustate é um inibidor da BCRP e da OATP1B1. Estes transportadores desempenham um papel importante na captação e efluxo de estatinas ao nível do intestino e fígado. A coadministração de 200 mg de roxadustate com sinvastatina em indivíduos saudáveis aumentou a AUC e a $C_{máx.}$ da sinvastatina para valores 1,8 e 1,9 vezes superiores, respetivamente, e a AUC e a $C_{máx.}$ do ácido de sinvastatina (o metabolito ativo da sinvastatina) para valores 1,9 e 2,8 vezes superiores, respetivamente. As concentrações de sinvastatina e de ácido de sinvastatina também aumentaram quando a sinvastatina foi administrada 2 horas antes ou 4 ou 10 horas depois de roxadustate. A coadministração de 200 mg de roxadustate com rosuvastatina aumentou a AUC e $C_{máx.}$ da rosuvastatina para valores 2,9 e 4,5 vezes superiores, respetivamente. A coadministração de 200 mg de

roxadustate com atorvastatina aumentou a AUC e a $C_{máx.}$ da atorvastatina para valores 2,0 e 1,3 vezes superiores, respetivamente.

São igualmente expectáveis interações com outras estatinas. Em caso de coadministração com roxadustate, tenha em consideração esta interação, mantenha a vigilância quanto a reações adversas associadas às estatinas e à necessidade de diminuir a dose de estatinas. Consulte as informações de prescrição das estatinas quando decidir individualmente qual a dose apropriada de estatina para os doentes.

Roxadustate pode aumentar a exposição plasmática de outros medicamentos que são substratos da BCRP ou OATP1B1. Monitorize possíveis reações adversas dos medicamentos coadministrados e ajuste a dose conforme necessário.

Roxadustate e ESAs
A administração combinada de roxadustate e ESAs não é recomendada, visto que esta combinação não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez, mulheres com potencial para engravidar e contraceção
Não existem dados sobre a utilização de roxadustate em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Roxadustate é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Roxadustate não é recomendado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez (ver secção 4.4). Se a gravidez ocorrer durante a administração de Evrenzo, o tratamento deve ser descontinuado e substituído por um tratamento alternativo, se for apropriado (ver secção 4.3).

Amamentação
Desconhece-se se roxadustate/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis de estudos em animais mostraram excreção de roxadustate no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Evrenzo é contraindicado durante a amamentação (ver secções 4.3 e 5.3).

Fertilidade
Nos estudos em animais, não foram observados efeitos de roxadustate sobre a fertilidade masculina ou feminina. No entanto, foram observadas alterações nos órgãos reprodutores dos ratos do sexo masculino. Atualmente, não se conhecem os possíveis efeitos de roxadustate sobre a fertilidade masculina no ser humano. Numa dose materno-tóxica, observou-se um aumento da perda embrionária (ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos altamente eficazes durante o tratamento e pelo menos uma semana após a última dose de Evrenzo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de roxadustate sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas convulsões durante o tratamento com Evrenzo (ver secção 4.4). Por este motivo, devem ser tomadas precauções ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
A segurança de Evrenzo foi avaliada em 3 542 doentes não dependentes de diálise (NDD) e 3 353 doentes dependentes de diálise (DD) com anemia e DRC, que receberam pelo menos uma dose de roxadustate.

As reações adversas mais frequentes (≥ 10%) associadas a roxadustate foram hipertensão (13,9%), trombose do acesso vascular (12,8%), diarreia (11,8%), edema periférico (11,7%), hipercaliemia (10,9%) e náuseas (10,2%).

As reações adversas graves mais frequentes (≥ 1%) associadas a roxadustate foram sepsis (3,4%), hipercaliemia (2,5%), hipertensão (1,4%) e trombose venosa profunda (1,2%).

Lista tabelada de reações adversas
As reações adversas observadas durante os estudos clínicos e/ou na experiência global pós-comercialização estão listadas nesta secção por categoria de frequência.
As categorias de frequência estão definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muito raros (< 1/10 000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3. Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos (SOC) segundo a base de dados MedDRA	**Categoria de frequência**	**Reação adversa**
Infeções e infestações	Frequentes	Sepsis
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Trombocitopenia
Doenças endócrinas	Desconhecido	Hipotiroidismo secundário
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipercaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Convulsões, cefaleia
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão, trombose do acesso vascular (TAV)[1]
	Frequentes	Trombose venosa profunda (TVP)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Embolia pulmonar
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, diarreia
	Frequentes	Obstipação, vómitos
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Hiperbilirrubinemia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido	Dermatite Exfoliativa Generalizada (DEG)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	Desconhecido	Tirotropina (TSH) no sangue diminuída, cupremia aumentada

[1]Esta reação adversa está associada a doentes com DRC que estavam em diálise durante o tratamento com roxadustate.

Descrição de reações adversas selecionadas

Eventos vasculares trombóticos

Nos doentes com DRC que não estavam em diálise, os eventos de TVP foram pouco frequentes, ocorrendo em 1,0% (0,6 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate e em 0,2% (0,2 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo placebo. Nos doentes com DRC em diálise, ocorreram eventos de TVP em 1,3% (0,8 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate e em 0,3% (0,1 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de ESA (ver secção 4.4).

Nos doentes com DRC que não estavam em diálise, foi observada embolia pulmonar em 0,4% (0,2 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate, em comparação com 0,2% (0,1 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de placebo. Nos doentes com DRC em diálise, foi observada embolia pulmonar em 0,6% (0,3 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate, em comparação com 0,5% (0,3 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de ESA (ver secção 4.4).

Nos doentes com DRC em diálise, foi observada trombose do acesso vascular (TAV) em 12,8% (7,6 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate, em comparação

com 10,2% (5,4 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de ESA (ver secção 4.4).

Convulsões
Nos doentes com DRC que não estavam em diálise, ocorreram convulsões em 1,1% (0,6 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate e em 0,2% (0,2 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo placebo (ver secção 4.4).

Nos doentes com DRC em diálise, ocorreram convulsões em 2,0% (1,2 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate e em 1,6% (0,8 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de ESA (ver secção 4.4).

Sepsis
Nos doentes com DRC que não estavam em diálise, foi observada sepsis em 2,1% (1,3 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate, em comparação com 0,4% (0,3 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo placebo. Nos doentes em diálise, foi observada sepsia em 3,4% (2,0 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate, em comparação com 3,4% (1,8 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de ESA (ver secção 4.4).

Reações cutâneas
Durante a vigilância pós-comercialização, foi notificada dermatite exfoliativa generalizada, parte das reações adversas cutâneas graves (SCARs), e mostrou associação com o tratamento com roxadustate (frequência desconhecida).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A administração de doses únicas supraterapêuticas de 5 mg/kg de roxadustate (até 510 mg) em indivíduos saudáveis esteve associada com um aumento transitório da frequência cardíaca, frequência aumentada de dor musculosquelética ligeira a moderada, cefaleias, taquicardia sinusal e, menos frequentemente, pressão arterial baixa. Nenhum destes eventos foi grave. A sobredosagem de roxadustate pode aumentar os níveis de Hb acima do nível pretendido (10–12 g/dl), o que deverá ser controlado através da descontinuação ou diminuição da dosagem de roxadustate (ver secção 4.2) e de uma monitorização atenta e tratamento quando for clinicamente indicado. Roxadustate e os respetivos metabolitos não são removidos significativamente pela hemodiálise (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: preparações antianémicas, outras preparações antianémicas, código ATC: B03XA05.

Mecanismo de ação
Roxadustate é um inibidor da enzima prolil-hidroxilase do fator induzível por hipóxia, prolil hidroxilase (HIF-PHI). A atividade das enzimas HIF-PH controla os níveis intracelulares de HIF, um fator da transcrição que regula a expressão de genes envolvidos na eritropoiese. A ativação da via do HIF é importante na resposta adaptativa à hipóxia, aumentando a produção de glóbulos vermelhos. Através da inibição reversível da HIF-PH, roxadustate estimula uma resposta eritropoiética coordenada que inclui o aumento dos níveis de eritropoietina endógena (EPO) no plasma, a regulação

das proteínas transportadoras de ferro e a redução da hepcidina (uma proteína reguladora do ferro que se apresenta aumentada durante a inflamação na DRC). Isto resulta num aumento da biodisponibilidade de ferro, no aumento da produção de Hb e no aumento da massa dos glóbulos vermelhos.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos sobre o QTc e frequência cardíaca

Um estudo completo QT (TQT) em indivíduos saudáveis com roxadustate que avaliou uma única dose terapêutica de 2,75 mg/kg e uma única dose supraterapêutica de 5 mg/kg (até 510 mg) não apresentou um prolongamento do intervalo QTc. O mesmo estudo completo QT demonstrou um aumento da frequência cardíaca (corrigido em função do placebo) de até 9 a 10 bpm nas 8 a 12 h após a dose de 2,75 mg/kg e de 15 a 18 bpm nas 6 a 12 horas após a dose de 5 mg/kg.

Eficácia e segurança clínicas

Programa de desenvolvimento na anemia com DRC

A eficácia e segurança de roxadustate foram avaliadas durante pelo menos 52 semanas num programa de fase 3 realizado globalmente, constituído por 8 estudos multicêntricos e aleatorizados que incluíram doentes não dependentes de diálise (NDD) e doentes dependentes de diálise (DD) com DRC e anemia (ver Tabela 4).

Três estudos em doentes NDD com DRC de estádio 3-5 foram estudos em dupla ocultação e controlados por placebo (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) e um estudo foi em regime aberto e controlado por ESA(DOLOMITES, 1517-CL-0610) utilizando a darbepoetina alfa como comparador. Todos os estudos NDD avaliaram a eficácia e segurança de doentes sem tratamento com ESA através da correção e subsequente manutenção do nível de Hb no intervalo alvo de 10 a 12 g/dl (contexto de correção da Hb).

Quatro estudos DD em regime aberto e controlados por ESA (controlo: epoetina alfa e/ou darbepoetina alfa) em doentes em hemodiálise ou diálise peritoneal avaliaram a eficácia e segurança em diferentes contextos:

- num contexto de correção da Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- num contexto de conversão de ESA, convertendo os doentes a partir de um tratamento com um ESA para manter a Hb no intervalo alvo (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- ou combinando as abordagens de correção de Hb e conversão de ESA (ROCKIES, D5740C00002).

Os doentes nos estudos NDD tinham DRC de estádio 3 a 5 e não estavam a receber diálise. Todos os doentes apresentavam um nível médio de Hb ≤ 10,0 g/dl, exceto os doentes no estudo DOLOMITES (1517-CL-0610), os quais apresentavam um nível médio de Hb ≤ 10,5 g/dl. Os requisitos dos níveis de ferritina foram ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) ou ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). À exceção dos doentes no estudo (OLYMPUS, D5740C00001), o qual permitiu o tratamento com ESA até 6 semanas antes da aleatorização, os doentes não podiam ter recebido qualquer tratamento com ESA no período de 12 semanas antes da aleatorização.

Os doentes nos estudos DD tinham de estar em diálise: DD estável para doentes no estudo PYRENEES (1517-CL-0613), a qual foi definida como diálise durante um período superior a 4 meses; ou incidente (ID), DD para doentes no estudo HIMALAYAS (FGCL-4592-063), a qual foi definida como diálise ≥ 2 semanas, mas ≤ 4 meses. Os doentes nos estudos SIERRAS (FGCL-4592-064) e ROCKIES (D5740C00002) incluíram doentes DD em diálise estável (aproximadamente 80% a 90%) e ID (aproximadamente 10% a 20%). O requisito de ferritina foi de ≥ 100 ng/ml para todos os doentes. Todos os doentes receberam ESA intravenoso ou subcutâneo durante pelo menos 8 semanas antes da aleatorização, exceto os doentes no estudo HIMALAYAS (FGCL-4592-063), o qual excluiu os doentes que receberam qualquer tratamento com ESA nas 12 semanas antes da aleatorização.

O tratamento com roxadustate seguiu os princípios das instruções de dosagem descritos na secção 4.2. As características demográficas inicias do estudo entre os estudos individuais foram comparáveis entre os grupos de roxadustate e controlo. A idade mediana no momento da aleatorização era de 55 a 69 anos, com cerca de 16,6% e 31,1% na faixa etária 65-74 e cerca de 6,8% e 35% com ≥ 75 anos de idade. A percentagem de doentes do sexo feminino foi de 40,5% a 60,7%. As raças mais frequentemente representadas nos estudos foram: branca, negra, afro-americana e asiática. As etiologias mais frequentes da DRC foram diabetes e nefropatia hipertensiva. Os níveis medianos de Hb estavam entre 8,60 e 10,78 g/dl. Aproximadamente 50-60% dos doentes NDD e 80-90% dos doentes DD tinham reservas plenas de ferro no início do estudo.

Os dados de sete estudos da fase 3 foram agrupados em duas populações distintas (três NDD e quatro DD) (ver Tabela 4).

Três estudos NDD controlados por placebo (2 386 doentes com roxadustate; 1 884 doentes com placebo) foram incluídos no agrupamento NDD. Os dados do estudo NDD da fase 3 controlado por ESA DOLOMITES (1517-CL-0610; 323 doentes com roxadustate e 293 doentes com darbepoetina alfa) não estão incluídos nas análises agrupadas de NDD, uma vez que este estudo foi o único estudo em regime aberto e com controlo ativo na população NDD.

Quatro estudos DD controlados por ESA (2 354 doentes com roxadustate; 2 360 doentes com ESA [epoetina alfa e/ou darbepoetina alfa]) foram incluídos no agrupamento DD. Foram estabelecidos dois subagrupamentos dentro do agrupamento de DD para refletir os dois contextos diferentes de tratamento:

- Os doentes na população DD que estavam em diálise há mais de 2 semanas e menos de 4 meses foram considerados doentes DD incidente (ID) (agrupamento ID DD), refletindo o contexto de correção da Hb.
- Os doentes DD que estavam em diálise após este limiar de quatro meses foram considerados doentes DD estáveis (agrupamento DD estável), refletindo o contexto de conversão de ESA.

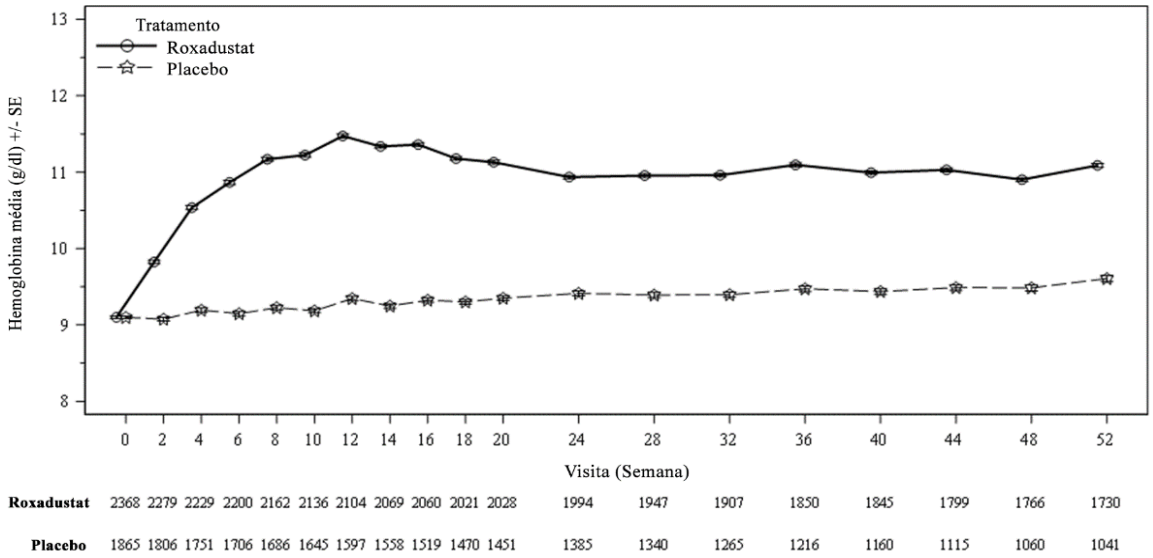
Tabela 4. Visão geral do programa de desenvolvimento de fase 3 de Roxadustate na anemia com DRC

Estudos em doentes NDD				
	Estudos controlados por placebo (agrupamento NDD)			**Controlo por ESA (darbepoetina alfa)**
Contexto	Correção da Hb			
Estudo	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Aleatorizado (roxadustate/ comparador)	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
Estudos em doentes DD				
	Estudos controlados por ESA (agrupamento DD) (epoetina alfa ou darbepoetina alfa)			
Contexto	Conversão de ESA		Correção da Hb	Conversão de ESA e correção de Hb
Estudo	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Aleatorizado (roxadustate/ comparador)	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1 048/1 053)

DD: dependente de diálise; ESA: agente estimulador da eritropoiese; Hb: hemoglobina; NDD: não dependente de diálise.

Doentes NDD com DRC
Resultados da eficácia
Nível de Hb ao longo do tratamento
Nos estudos clínicos, roxadustate foi eficaz em alcançar e manter os níveis alvo de Hb (10-12 g/dl) em doentes com anemia de DRC que não estavam em diálise (ver Figura 1).

Figura 1. Hb média (SE) (g/dl) ao longo do tempo, até à semana 52 (FAS); agrupamento NDD (correção da Hb)



FAS: conjunto completo de análise; Hb: hemoglobina; NDD: não dependente de diálise; SE: erro padrão.

Principais endpoints de eficácia da Hb em doentes NDD com DRC
Nos doentes NDD que exigiam tratamento da anemia para correção da Hb, a proporção de doentes que obtiveram resposta da Hb durante as primeiras 24 semanas foi maior no grupo de roxadustate (80,2%) em comparação com placebo (8,7%). Observou-se um aumento estatisticamente significativo da Hb entre o início do estudo e as semanas 28 a 36 no grupo de roxadustate (1,91 g/dl), em comparação com placebo (0,14 g/dl), e o limite inferior do intervalo de confiança de 95% é superior a 1. Nos estudos NDD, obteve-se um aumento da Hb de pelo menos 1 g/dl com um tempo mediano de 4,1 semanas (ver Tabela 5).

No estudo NDD em regime aberto e controlado por ESA DOLOMITES (1517-CL-0610), a proporção de doentes que obtiveram resposta da Hb durante as primeiras 24 semanas foi não inferior no grupo de roxadustate (89,5%) em comparação com a darbepoetina alfa (78%) (ver Tabela 5).

Tabela 5. Principais *endpoints* de eficácia da Hb (NDD)

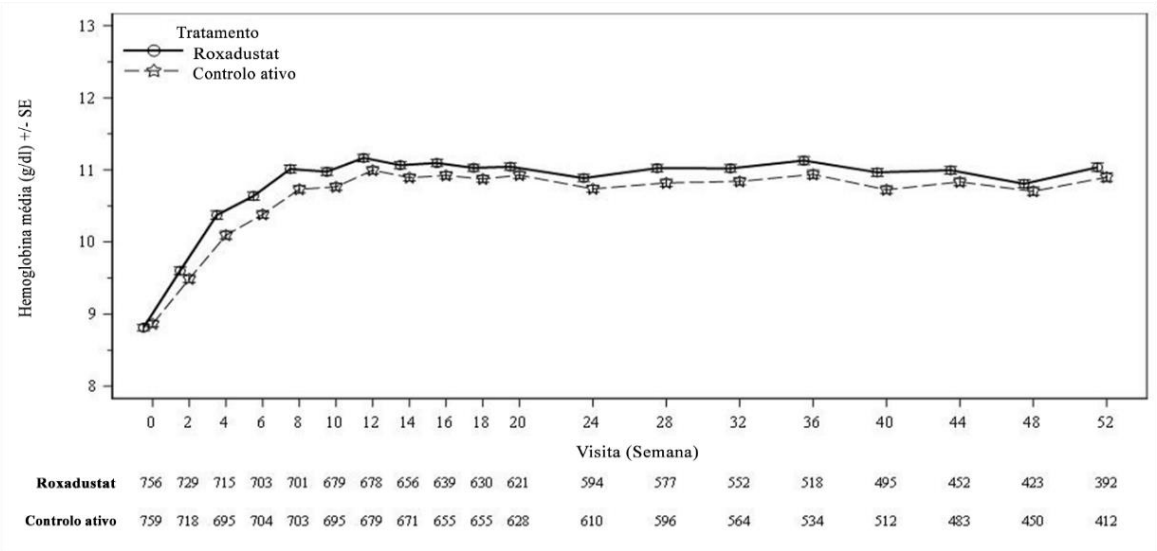
População	**Doentes NDD com DRC**			
Contexto	**Correção da Hb**		**Correção da Hb**	
	Agrupamento NDD (FAS)		**DOLOMITES (PPS)** 1517-CL-0610	
***Endpoint*/** Parâmetro	**Roxadustate n = 2 368**	**Placebo n = 1 865**	**Roxadustate n = 286**	**Darbepoetina alfa n = 273**
Proporção de doentes que obtiveram resposta da Hb[1]				
Respondedores, n (%) [IC 95%]	1 899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Diferença de proporções [IC 95%]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	

População	**Doentes NDD com DRC**			
Contexto	**Correção da Hb**		**Correção da Hb**	
	Agrupamento NDD (FAS)		**DOLOMITES (PPS)** 1517-CL-0610	
***Endpoint*/** Parâmetro	**Roxadustate n = 2 368**	**Placebo n = 1 865**	**Roxadustate n = 286**	**Darbepoetina alfa n = 273**
Razão de probabilidade	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
Valor p	< 0,0001		NR	
Alteração *vs.* início do estudo na Hb (g/dl)[2]				
Valor médio do início do estudo (SD)	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Valor médio de AvIE (SD)	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Valor médio de QM	1,91	0,14	1,85	1,84
Diferença do valor médio de QM [IC 95%]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
Valor p	< 0,0001		0,844	

AvIE: alteração *vs*. início do estudo; IC: intervalo de confiança; DRC: doença renal crónica; FAS: conjunto completo de análise; Hb: hemoglobina; QM: mínimos quadrados; NR: não realizado; NDD: não dependente de diálise; PPS: por conjunto de protocolo; SD: desvio padrão.
[1]Resposta da Hb durante as primeiras 24 semanas.
[2]Alteração *vs*. início do estudo na Hb até às Semanas 28 a 36.

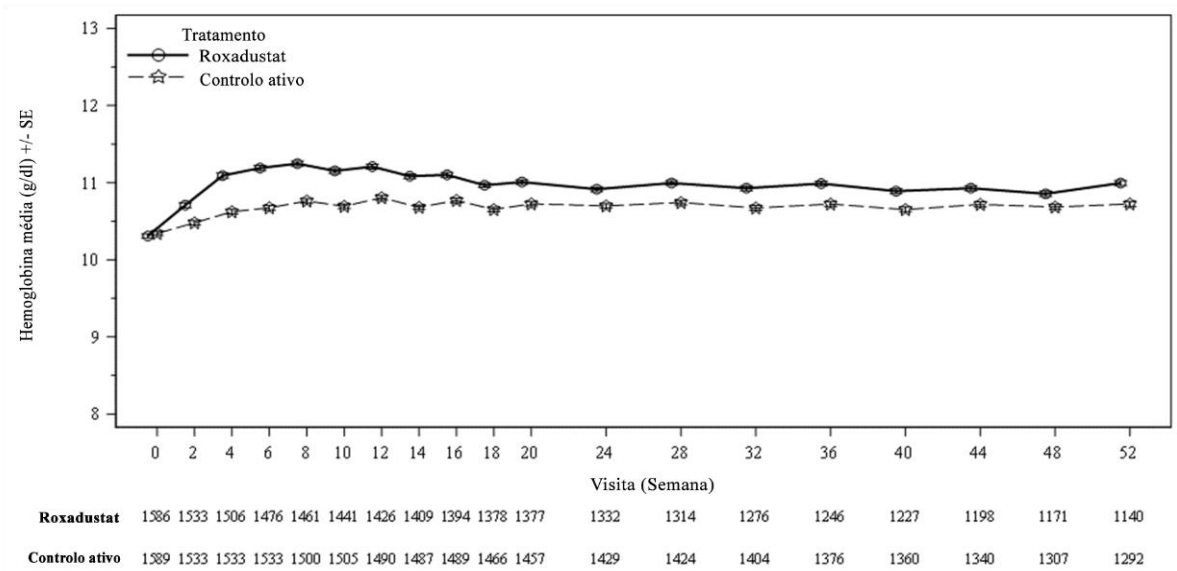
Doentes DD com DRC
Nível de Hb ao longo do tratamento
Nos estudos clínicos, roxadustate foi eficaz em alcançar e manter os níveis alvo de Hb (10–12 g/dl) em doentes com DRC em diálise, independentemente do tratamento prévio com ESA (ver Figuras 2 e 3).

Figura 2. Hb média (SE) até à semana 52 (FAS); subagrupamento ID DD (correção da Hb)



DD: dependente de diálise; FAS: conjunto completo de análise; Hb: hemoglobina; ID: incidente; SE: erro padrão.

Figura 3. Hb média (SE) (g/dl) ao longo do tempo, até à semana 52 (FAS); subagrupamento estável DD (conversão de ESA)



DD: dependente de diálise; ESA: agente estimulador da eritropoiese; FAS: conjunto completo de análise; Hb: hemoglobina; SE: erro padrão.

Principais endpoints de eficácia da Hb em doentes DD com DRC
Nos doentes DD que exigiam tratamento da anemia para correção da Hb e que foram convertidos a partir do tratamento com ESA, observou-se um aumento da Hb entre o início do estudo e as semanas 28 a 36 no grupo de roxadustate; este aumento foi comparável ao observado no grupo de ESA e foi superior à margem de não inferioridade pré-especificada de -0,75 g/dl. A proporção de doentes que obtiveram resposta da Hb durante as primeiras 24 semanas foi semelhante nos grupos de roxadustate e de ESA (ver Tabela 6).

Tabela 6. Principais *endpoints* de eficácia da Hb (DD)

População	**Doentes DD**			
Contexto	**Correção da Hb**		**Conversão de ESA**	
***Endpoint*/** Parâmetro	**Agrupamento ID DD (FAS/PPS)**		**Agrupamento DD estável (PPS)**	
	Roxadustate n = 756	**ESA n = 759**	**Roxadustate n = 1 379**	**ESA n = 1 417**
Alteração *vs.* início do estudo na Hb (g/dl)				
Valor médio do início do estudo (SD)	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Valor médio de AvIE (SD)	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Valor médio de QM	2,17	1,89	0,58	0,28
Diferença do valor médio de QM [IC 95%]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
Valor p	0,0013		< 0,0001	
Proporção de doentes que obtiveram resposta da Hb [1,2]				
Respondedores, n (%) [IC 95%]	453 (59,9) [56,3; 63,4]	452 (59,6) [56,0; 63,1]	978 (70,9) [68,4; 73,3]	959 (67,7) [65,2; 70,1]
Diferença de proporções [IC 95%]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Razão de probabilidade [IC 95%]	NR		NR	

Valor p	NR	NR

AvIE: alteração *vs*. início do estudo; IC: intervalo de confiança; DRC: doença renal crónica; DD: dependente de diálise; ESA: agente estimulador da eritropoiese; FAS: conjunto completo de análise; Hb: hemoglobina; ID: incidente; QM: mínimos quadrados; NR: não realizado; PPS: por conjunto de protocolo; SD: desvio padrão.
[1]Hb dentro do intervalo alvo de 10,0 a 12,0 g/dl durante as semanas 28 a 36 sem ter recebido terapêutica de recurso nas 6 semanas anteriores e durante este período de avaliação de 8 semanas.
[2]Os dados no agrupamento ID DD apenas foram analisados relativamente às semanas 28 a 52.

Terapêutica de recurso, transfusões de glóbulos vermelhos e ferro por via intravenosa
Os efeitos do tratamento com roxadustate sobre a utilização da terapêutica de recurso, transfusões de glóbulos vermelhos e ferro por via intravenosa estão apresentados na Tabela 7 (NDD) e Tabela 8 (DD). Nos estudos clínicos, roxadustate diminuiu a hepcidina (regulador do metabolismo do ferro), diminuiu a ferritina, aumentou o ferro sérico enquanto a saturação de transferrina foi estável, sendo todos estes parâmetros avaliados ao longo do tempo como indicadores do estado do ferro.

Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)
Os efeitos do tratamento com roxadustate sobre o colesterol LDL estão apresentados nas Tabelas 7 e 8. Observou-se uma redução nos níveis médios de colesterol LDL e da lipoproteína de alta densidade (HDL) nos doentes tratados com roxadustate, em comparação com os doentes tratados com placebo ou ESA. O efeito sobre o colesterol LDL foi mais acentuado, resultando numa diminuição da razão LDL/HDL, e foi observado independentemente do uso de estatinas.

Tabela 7. Outros *endpoints* de eficácia: utilização de terapêutica de recurso, utilização mensal de ferro por via intravenosa e alteração no colesterol LDL em relação ao início do estudo (NDD)

População	**Doentes NDD com DRC**			
Intervenção	**Correção**		**Correção**	
	Agrupamento NDD (FAS)		**DOLOMITES (1517-CL-0610)**	
Endpoint/Parâmetro	**Roxadustate n = 2 368**	**Placebo n = 1 865**	**Roxadustate n = 322**	**Darbepoetina alfa n = 292**
Número de doentes com terapêutica de recurso, n (%)[1]	211 (8,9)	580 (31,1)	NR	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
Ferro IV	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
TI	10,4	41,0		
Hazard Ratio	0,19		NR	
IC 95%	0,16; 0,23			
Valor p	< 0,0001			
Número de doentes com ferro IV, n (%)[2]	NR		20 (6,2)	37 (12,7)
TI			9,9	21,2
Hazard Ratio			0,45	
IC 95%			0,26; 0,78	
Valor p			0,004	
Alteração no colesterol LDL (mmol/l) entre o início do estudo e as semanas 12 a 28[3]				

População	**Doentes NDD com DRC**			
Intervenção	**Correção**		**Correção**	
	Agrupamento NDD (FAS)		**DOLOMITES (1517-CL-0610)**	
Endpoint/Parâmetro	**Roxadustate n = 2 368**	**Placebo n = 1 865**	**Roxadustate n = 322**	**Darbepoetina alfa n = 292**
Análise com ANCOVA				
Valor médio de QM	-0,446	0,066	-0,356	0,047
IC 95%	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Diferença do valor médio de QM (comparador R)	-0,513		-0,403	
IC 95%	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
Valor p	< 0,0001		< 0,001	

Os valores p apresentados para o agrupamento NDD são valores p nominais.
ANCOVA: análise de covariância; IC: intervalo de confiança; ESA: agente estimulador da eritropoiese; FAS: conjunto completo de análise; TI: taxa de incidência (por 100 doentes-ano em risco); IV: intravenoso; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; QM: mínimos quadrados; NR: não realizado; NDD: não dependente de diálise; R: roxadustate; RBC: glóbulos vermelhos;
[1] O agrupamento NDD foi analisado até à semana 52 quanto à utilização de terapêutica de recurso.
[2]Durante as semanas 1-36.
[3]A alteração do colesterol LDL em relação ao início do estudo apenas foi avaliada até à semana 24 no estudo OLYMPUS (D5740C00001).

Tabela 8. Outros *endpoints* de eficácia: utilização de terapêutica de recurso, utilização mensal de ferro por via intravenosa e alteração no colesterol LDL em relação ao início do estudo (DD)

População	**Doentes DD com DRC**			
Intervenção	**Correção**		**Conversão**	
	Agrupamento ID DD (FAS)		**Agrupamento DD estável (FAS)**	
Endpoint/ Parâmetro	**Roxadustate n = 756**	**ESA n = 759**	**Roxadustate n = 1 586**	**ESA n = 1 589**
Valor médio de ferro IV mensal nas semanas 28 – 52 (mg)[1]				
n	606	621	1 414	1 486
Valor médio (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Alteração no colesterol LDL (mmol/l) entre o início do estudo e as semanas 12 a 28				
Análise com ANCOVA				
Valor médio de QM	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
IC 95%	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Diferença do valor médio de QM (comparador R)	-0,453		-0,373	
IC 95%	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
Valor p	< 0,0001		< 0,0001	

População	**Doentes DD com DRC**			
Intervenção	**Correção**		**Conversão**	
	Agrupamento ID DD (FAS)		**Agrupamento DD estável (FAS)**	
***Endpoint*/** Parâmetro	**Roxadustate n = 756**	**ESA n = 759**	**Roxadustate n = 1 586**	**ESA n = 1 589**

Os valores p apresentados para os agrupamentos ID DD e DD estável são valores p nominais.
ANCOVA: análise de covariância; IC: intervalo de confiança; DRC: doença renal crónica; DD: dependente de diálise; ESA: agente estimulador da eritropoiese; FAS: conjunto completo de análise; ID: diálise incidente; IV: intravenoso; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; QM: mínimos quadrados; R: roxadustate.
[1]O período de tempo para o estudo PYRENEES (1517-CL-0613) foi até à semana 36 e o período de tempo para o estudo ROCKIES (D5740C0002) foi entre a semana 36 e o final do estudo.

No estudo com diálise SIERRAS (FGCL-4592-064), uma proporção significativamente menor de doentes recebeu uma transfusão de glóbulos vermelhos durante o tratamento no grupo de roxadustate, em comparação com o grupo de EPO-alfa (12,5% vs. 21,1%); a redução numérica não foi estatisticamente significativa no estudo ROCKIES (D5740C00002) (9,8% vs. 13,2%).

Resultados notificados por doentes que não estavam em diálise
No estudo DOLOMITES (1517-CL-0610), a não inferioridade de roxadustate em comparação com a darbepoetina foi estabelecida de acordo com as escalas SF-36 PF e SF-36 VT.

Resultados notificados por doentes em diálise
No estudo PYRENEES (1517-CL-0613), a não inferioridade de roxadustate em comparação com ESA foi estabelecida de acordo com alterações nas escalas SF-36 PF e SF-36 VT entre o início do estudo e as semanas 12 a 28.

Segurança clínica
Meta-análise de eventos cardiovasculares adjudicados, agrupados
Foi realizada uma meta-análise de eventos adversos cardiovasculares graves (MACE; um compósito da mortalidade por todas as causas [ACM], enfarte do miocárdio, AVC) e MACE+ (um compósito de ACM, enfarte do miocárdio, AVC e hospitalização devido a angina instável ou insuficiência cardíaca congestiva) adjudicados em 8 984 doentes do programa de estudos da fase 3.

São apresentados os resultados MACE, MACE+ e ACM para três conjuntos de dados utilizando o *hazard ratio* (HR) agrupado e o respetivo intervalo de confiança (IC) de 95%. Os três conjuntos de dados incluem:

- Um conjunto de dados agrupado e controlado por placebo sobre a correção da Hb em doentes NDD [inclui doentes dos estudos OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) e ALPS (1517-CL-0608); ver Tabela 4]
- Um conjunto de dados agrupado e controlado por ESA sobre a correção da Hb em doentes NDD e ID-DD [inclui doentes dos estudos DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) e os doentes ID-DD dos estudos SIERRAS (FGCL-4592-064) e ROCKIES (D5740C00002); ver Tabela 4]
- Um conjunto de dados agrupado e controlado por ESA sobre a conversão de ESA em doentes DD estáveis [inclui doentes do estudo PYRENEES (1517-CL-0613) e doentes DD estáveis dos estudos ROCKIES (D5740C00002) e SIERRAS (FGCL-4592-064); ver Tabela 4]

MACE, MACE+ e ACM no conjunto controlado por placebo sobre a correção da Hb em doentes com DRC não dependentes de diálise
Nos doentes NDD, a análise de MACE, MACE+ e ACM para as análises em tratamento incluiu todos os dados desde o início do tratamento do estudo até aos 28 dias de acompanhamento após o final do tratamento. As análises em tratamento utilizaram um modelo Cox com ponderação inversa face à probabilidade de censura (método IPCW), que tem por objetivo a correção de diferenças da duração de seguimento entre roxadustate e o placebo, incluindo fatores identificados que contribuem para risco aumentado e descontinuação precoce, nomeadamente fatores determinantes da taxa de filtração

glomerular estimada (eGFR) e a Hb no início do estudo e ao longo do tempo. Permanece incerto se o confundimento residual está presente com este modelo. Os HR para as análises em tratamento foram de 1,26; 1,17 e 1,16 (ver Tabela 9). As análises ITT incluíram todos os dados desde o início do tratamento do estudo até ao final do acompanhamento de segurança pós-tratamento. A análise ITT foi incluída para ilustrar um desequilíbrio na distribuição do risco, a qual favorece o placebo na análise em tratamento. No entanto, as análises ITT demonstram geralmente uma diluição do efeito de tratamento do fármaco do estudo e, nestas análises ITT, não é possível excluir o enviesamento completamente, sobretudo devido à introdução da terapêutica de recurso com um ESA após a descontinuação do tratamento do estudo. Os HR foram de 1,10; 1,07 e 1,08, com limites superiores dos IC de 95% de 1,27; 1,21 e 1,26, respetivamente.

Tabela 9. Segurança e mortalidade CV no agrupamento NDD controlado por placebo sobre a correção da Hb

	MACE		**MACE+**		**ACM**	
	Roxadustate n = 2 386	**Placebo n = 1 884**	**Roxadustate n = 2 386**	**Placebo n = 1 884**	**Roxadustate n = 2 386**	**Placebo n = 1 884**
Em tratamento						
Número de doentes com eventos (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (IC 95%)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Número de doentes com eventos (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (IC 95%)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: mortalidade por todas as causas; ACM é um componente de MACE/MACE+. IC: intervalo de confiança; FAIR: taxa de incidência ajustada no acompanhamento (número de doentes com evento/100 doente-anos); HR: *hazard ratio*; ITT: intenção de tratar; MACE: evento adverso cardiovascular grave (morte, enfarte do miocárdio e/ou AVC não fatais); MACE+: evento adverso cardiovascular grave, incluindo hospitalizações devido a angina instável e/ou insuficiência cardíaca congestiva.

MACE, MACE+ e ACM no conjunto controlado por ESA sobre a correção da Hb em doentes com DRC não dependentes de diálise e dependentes de diálise incidente

No contexto da correção da Hb em doentes NDD e ID-DD, as características no início do estudo e as taxas de descontinuação do tratamento foram comparáveis entre os doentes agrupados para roxadustate e ESA. A análise de MACE, MACE+ e ACM observada no tratamento demonstrou HR de 0,79, 0,78 e 0,78, com limites superiores do IC 95% de 1,02, 0,98 e 1,05 (ver Tabela 10), respetivamente. As análises em tratamento não suportam evidências de aumento da segurança cardiovascular ou do risco de mortalidade com roxadustate, em comparação com ESA nos doentes com DRC que exigem correção da Hb.

Tabela 10. Segurança e mortalidade CV no agrupamento controlado por ESA sobre a correção da Hb

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustate n = 1 083	**ESA n = 1 059**	**Roxadustate n = 1 083**	**ESA n = 1 059**	**Roxadustate n = 1 083**	**ESA n = 1 059**
Em tratamento						
Número de doentes com eventos (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
TI	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (IC 95%)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: mortalidade por todas as causas; ACM é um componente de MACE/MACE+. IC: intervalo de confiança; ESA: agente estimulador da eritropoiese; HR: *hazard ratio*; TI: taxa de incidência (número de doentes com acontecimento/100 doente-anos); MACE: evento adverso cardiovascular grave (morte, enfarte do miocárdio e/ou AVC não fatais); MACE+: evento adverso cardiovascular grave, incluindo hospitalizações devido a angina instável e/ou insuficiência cardíaca congestiva.

MACE, MACE+ e ACM no conjunto controlado por ESA sobre a conversão de ESA em doentes com DRC dependentes de diálise e estáveis

Nos doentes DD estáveis em conversão de ESA, os resultados da análise de MACE, MACE+ e ACM observados no tratamento demonstraram HR de 1,18, 1,03 e 1,23, com limites superiores do IC 95% para HR de 1,38, 1,19 e 1,49 (ver Tabela 11), respetivamente. Os resultados na Tabela 11 devem ser interpretados com cautela, uma vez que os doentes passaram a receber roxadustate em vez de um ESA no início do estudo e o impacto do risco inerente ao mudar para qualquer novo tratamento, em comparação com a permanência num tratamento com uma Hb estabilizada, pode confundir os resultados observados e, consequentemente, não é possível estabelecer fiavelmente qualquer comparação das estimativas do efeito de tratamento.

Tabela 11. Segurança e mortalidade CV no agrupamento DD estável controlado por ESA sobre conversão de ESA

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustate n = 1 594	**ESA n = 1 594**	**Roxadustate n = 1 594**	**ESA n = 1 594**	**Roxadustate n = 1 594**	**ESA n = 1 594**
Em tratamento						
Número de doentes com eventos (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
TI	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (IC 95%)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: mortalidade por todas as causas; ACM é um componente de MACE/MACE+. IC: intervalo de confiança; ESA: agente estimulador da eritropoiese; HR: *hazard ratio*; TI: taxa de incidência (número de doentes com evento/100 doente-anos); MACE: evento adverso cardiovascular grave (morte, enfarte do miocárdio e/ou AVC não fatais); MACE+: evento adverso cardiovascular grave, incluindo hospitalizações devido a angina instável e/ou insuficiência cardíaca congestiva.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição a roxadustate no plasma (área sob a curva da concentração do fármaco no plasma ao longo do tempo [AUC] e as concentrações plasmáticas máximas [$C_{máx.}$]) é proporcional à dose dentro do intervalo de dose recomendado para uso terapêutico. Num regime de três doses por semana, as concentrações de roxadustate no plasma em estado estacionário são atingidas dentro de uma semana (3 doses) com acumulação mínima. A farmacocinética de roxadustate não se altera ao longo do tempo.

Absorção
As concentrações máximas no plasma ($C_{máx.}$) são tipicamente atingidas 2 horas após a toma da dose em jejum.
A administração de roxadustate com alimentos diminuiu a $C_{máx.}$ em 25%, mas não alterou a AUC em comparação com a dose em jejum. Consequentemente, roxadustate pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição
Roxadustate liga-se fortemente a proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 99%), predominantemente à albumina. A razão sangue-plasma de roxadustate é de 0,6. O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio é de 24 l.

Biotransformação
Com base nos dados *in vitro,* roxadustate é um substrato das enzimas CYP2C8 e UGT1A9, assim como BCRP, OATP1B1, OAT1 e OAT3. Roxadustate não é um substrato da OATP1B3 ou P-gp. Roxadustate é metabolizado principalmente em hidroxi-roxadustate e roxadustate-*O*-glucuronido. A forma não alterada de roxadustate foi o componente principal em circulação no plasma humano; nenhum metabolito detetável no plasma humano representou mais de 10% da exposição total ao material relacionado com o fármaco e não foram observados metabolitos específicos no ser humano.

Eliminação
A semivida efetiva média ($t_{1/2}$) de roxadustate é de aproximadamente 15 horas em doentes com DRC. A *clearance* total aparente (CL/F) de roxadustate é de 1,1 l/h em doentes com DRC que não estão em diálise e de 1,4 l/h em doentes com DRC em diálise. Roxadustate e os respetivos metabolitos não são removidos significativamente pela hemodiálise.
Quando roxadustate radiomarcado foi administrado por via oral em indivíduos saudáveis, a recuperação média da radioatividade foi de 96% (50% nas fezes, 46% na urina). Nas fezes, 28% da dose foi excretada na forma não alterada de roxadustate. Menos de 2% da dose foi recuperada na urina na forma não alterada de roxadustate.

Populações especiais
Efeitos da idade, sexo, peso corporal e raça
Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de roxadustate com base na idade (≥ 18 anos), sexo, raça, peso corporal, função renal (eGFR) ou estado de diálise em doentes adultos com anemia devido a DRC.

Hemodiálise
Nos doentes com DRC dependentes de diálise, não foram observadas diferenças acentuadas nos valores de parâmetros farmacocinéticos quando roxadustate foi administrado 2 horas antes ou 1 hora após a hemodiálise. A diálise é uma via desprezável da *clearance* global de roxadustate.

Compromisso hepático
Após uma única dose de 100 mg de roxadustate, a AUC média de roxadustate foi 23% maior e a $C_{máx.}$ foi 16% menor em indivíduos com compromisso hepático moderado (classe B Child-Pugh) e função renal normal, em comparação com indivíduos com funções hepática e renal normais. Os indivíduos com compromisso hepático moderado (classe B Child-Pugh) e função renal normal demonstraram um aumento na AUC_{inf} (+70%) de roxadustate livre, em comparação com indivíduos saudáveis.
A farmacocinética de roxadustate em indivíduos com compromisso hepático grave (classe C Child-Pugh) não foi estudada.

Interações fármaco-fármaco
Com base nos dados *in vitro,* roxadustate é um inibidor da CYP2C8, BCRP, OATP1B1 e OAT3 (ver secção 4.5). A farmacocinética de rosiglitazona (substrato moderadamente sensível da CYP2C8) não foi afetada pela coadministração de roxadustate. Roxadustate pode ser um inibidor da UGT1A1 intestinal, mas não da UGT1A1 hepática, e não demonstrou qualquer inibição de outros transportadores ou enzimas metabolizantes do CYP, nem indução de enzimas do CYP, quando presente em concentrações clinicamente relevantes. Não existe qualquer efeito clinicamente

significativo do carvão ativado oral ou do omeprazol na farmacocinética de roxadustate. Clopidogrel não tem efeito na exposição a roxadustate em doentes com DRC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos da toxicidade de dose repetida
No estudo de dose repetida intermitente ao longo de 26 semanas em ratos Sprague-Dawley ou Fisher, roxadustate a aproximadamente 4 a 6 vezes a AUC total na dose máxima recomendada para o ser humano (MRHD) resultou em observações histopatológicas, incluindo valvulopatias das válvulas aórtica e auriculoventricular (A-V). Estas observações estavam presentes nos animais sobreviventes no momento da conclusão do estudo, assim como em animais com conclusão precoce num estado moribundo. Adicionalmente, as observações não foram totalmente reversíveis, visto estarem presentes em animais no final de um período de recobro de 30 dias.

Foi observada uma farmacologia exagerada que resultou em eritropoiese excessiva nos estudos da toxicidade de dose repetida em animais saudáveis.

Foram observadas alterações hematológicas, tais como diminuições no número de plaquetas em circulação e aumentos no tempo parcial de tromboplastina ativado e no tempo de protrombina, em ratos a partir de aproximadamente 2 vezes a AUC total na MRHD. Foram observados trombos na medula óssea (exposições sistémicas de aproximadamente 7 vezes a AUC total na MRHD em ratos), nos rins (exposições sistémicas de aproximadamente 5 a 6 vezes a AUC total na MRHD em ratos), nos pulmões (exposições sistémicas de aproximadamente 8 e 2 vezes a AUC total na MRHD em ratos e macacos-cinomolgos, respetivamente) e no coração (exposições sistémicas de aproximadamente 4 a 6 vezes a AUC total na MRHD em ratos).

Segurança cerebral
No estudo de dose repetida intermitente ao longo de 26 semanas em ratos Sprague-Dawley, um animal apresentou observações histológicas de necrose cerebral e gliose em aproximadamente 6 vezes a AUC total na MRHD. Nos ratos Fisher, tratados durante o mesmo período, foi observada necrose no cérebro/hipocampo num total de quatro animais em aproximadamente 3 a 5 vezes a AUC total na MRHD.

Os macacos-cinomolgos que receberam roxadustate intermitentemente durante 22 ou 52 semanas não apresentaram observações semelhantes com exposições sistémicas até aproximadamente 2 vezes a AUC total na MRHD.

Carcinogenicidade e mutagenicidade
Roxadustate teve resultado negativo no teste de mutagenicidade de Ames *in vitro*, no teste de aberração cromossomática *in vitro* em linfócitos do sangue periférico humano e num teste de micronúcleo *in vivo* em ratinhos com 40 vezes a MRHD, baseada na dose equivalente para o ser humano.

Nos estudos da carcinogenicidade em ratinhos e ratos, foi administrado roxadustate aos animais de acordo com o regime posológico clínico de três vezes por semana. Devido à *clearance* rápida de roxadustate nos roedores, as exposições sistémicas não foram contínuas ao longo do período de dosagem. Deste modo, poderão estar subestimados possíveis efeitos carcinogénicos fora do alvo.

No estudo da carcinogenicidade ao longo de 2 anos em ratinhos, foram observados aumentos significativos na incidência de carcinoma broncoalveolar do pulmão nos grupos de dosagem baixa e alta (exposições sistémicas de aproximadamente 1 vez e de aproximadamente 3 vezes a AUC total na MRHD). Foi observado um aumento significativo de fibrossarcoma subcutâneo em fêmeas no grupo de dose alta (exposições sistémicas de aproximadamente 3 vezes a AUC total na MRHD).

No estudo da carcinogenicidade ao longo de 2 anos em ratos, foi observado um aumento significativo na incidência de adenoma da glândula mamária com a dose média (exposição sistémica inferior a 1 vez a AUC total na MRHD). No entanto, a observação não esteve relacionada com a dose e a incidência deste tipo de tumor foi inferior no maior nível de dose testado (exposição sistémica de aproximadamente 2 vezes a AUC total na MRHD) e, por este motivo, não foi considerada como estando relacionada com o artigo testado.

Nos estudos clínicos não foram encontradas observações semelhantes às dos estudos da carcinogenicidade em ratinhos e ratos.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento
Roxadustate não teve efeito sobre o acasalamento ou fertilidade nos ratos do sexo masculino e feminino tratados com aproximadamente 4 vezes a exposição humana na MRHD. No entanto, no NOAEL dos ratos do sexo masculino, foram observadas diminuições do peso do epidídimo e das vesículas seminais (com fluido), sem efeitos sobre a fertilidade masculina. O NOEL para qualquer observação relacionada com os órgãos genitais masculinos foi de 1,6 vezes a MRHD. Nos ratos do sexo feminino, observaram-se aumentos no número de embriões não viáveis e perdas pós-implantação ao utilizar este nível de dose, em comparação com os animais controlo.

Os resultados dos estudos da toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento em ratos e coelhos demonstraram uma redução do peso médio do feto ou da cria, aumento do peso médio da placenta, aborto e mortalidade das crias.

Os ratos Sprague-Dawley que receberam roxadustate diariamente durante a gravidez, desde a implantação até ao encerramento do palato duro (dias de gestação 7 a 17), apresentaram diminuição do peso corporal do feto e aumento de alterações esqueléticas com aproximadamente 6 vezes a AUC total na MRHD. Roxadustate não teve efeito sobre a sobrevivência do feto após a implantação.

Roxadustate foi administrado diariamente a coelhos New Zeland durante a gravidez, entre os dias de gestação 7 a 19, e foram realizadas cesarianas no dia de gestação 29. A administração de roxadustate, com exposições sistémicas até aproximadamente 3 vezes a AUC total na MRHD, não revelou observações embriofetais. No entanto, uma fêmea teve um aborto a aproximadamente 1 vez a AUC total na MRHD e 2 fêmeas tiveram um aborto a aproximadamente 3 vezes a AUC total na MRHD, todas elas apresentando um baixo peso corporal.

No estudo do desenvolvimento perinatal/pós-natal em ratos Sprague-Dawley, roxadustate foi administrado diariamente a fêmeas grávidas, entre o dia gestação 7 e o dia de lactação 20. Durante o período de lactação, as crias das fêmeas que receberam roxadustate a aproximadamente 2 vezes a $C_{máx.}$ na MRHD mostraram uma elevada mortalidade durante o período pré-desmame e foram sacrificados no desmame. As crias de fêmeas que receberam roxadustate em doses com exposições sistémicas resultantes de aproximadamente 3 vezes a exposição humana na MRHD demonstraram uma diminuição significativa na sobrevivência de 21 dias após o nascimento (índice de lactação) em comparação com as crias de ninhadas de controlo.

Num estudo de adoção cruzada, os efeitos mais pronunciados sobre a viabilidade das crias de ratos foram observados nas crias expostas a roxadustate apenas no período pós-natal, e a viabilidade das crias expostas a roxadustate até ao parto foi inferior à das crias sem exposição.

O estudo de adoção cruzada, no qual as crias de ratos não expostos foram adotadas por fêmeas tratadas com roxadustate (dose humana equivalente de aproximadamente 2 vezes a MRHD), assinalou a presença de roxadustate no plasma das crias, o que é indicativo da transferência do fármaco através do leite. No leite destas fêmeas verificou-se a presença de roxadustate. As crias expostas ao leite com roxadustate demonstraram uma taxa de sobrevivência inferior (85,1%) em comparação com as crias de fêmeas não tratadas que foram adotadas por fêmeas não tratadas (taxa de sobrevivência de 98,5%). O peso corporal médio das crias sobreviventes expostas a roxadustate durante o período de lactação foi também inferior ao das crias controlo (nenhuma exposição *in utero* – nenhuma exposição no leite).

Segurança cardiovascular
Um estudo farmacológico sobre a segurança cardiovascular demonstrou aumentos da frequência cardíaca após uma única administração de 100 mg/kg de roxadustate a macacos. Não se observaram efeitos nos hERG ou ECG. Estudos farmacológicos adicionais sobre a segurança em ratos demonstraram que roxadustate provocou uma diminuição da resistência periférica total, seguida por um aumento do reflexo da frequência cardíaca a partir de aproximadamente seis vezes a exposição na MRHD.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460 [i])
Croscarmelose sódica (E468)
Povidona (E1201)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película
Álcool polivinílico (E1203)
Talco (E553b)
Macrogol (E1521)
Laca de alumínio Allura Red AC (E129)
Dióxido de titânio (E171)
Lecitina (soja) (E322)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters perfurados para dose unitária em PVC/alumínio em embalagens.
Tamanho da embalagem: 12 x 1 e 36 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1574/001- 005

36 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1574/006 – 010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 agosto 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 20 mg comprimidos revestidos por película
roxadustate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de roxadustate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, vestígios de lecitina de soja e laca de alumínio Allura Red AC (E129).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

12x1 comprimidos revestidos por película
36x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não mastigar, partir ou esmagar os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1574/001	12 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1574/006	36 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

evrenzo 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 20 mg comprimidos
roxadustate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 50 mg comprimidos revestidos por película
roxadustate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de roxadustate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, vestígios de lecitina de soja e laca de alumínio Allura Red AC (E129).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

12x1 comprimidos revestidos por película
36x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não mastigar, partir ou esmagar os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1574/002 12 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1574/007 36 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

evrenzo 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 50 mg comprimidos
roxadustate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 70 mg comprimidos revestidos por película
roxadustate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 70 mg de roxadustate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, vestígios de lecitina de soja e laca de alumínio Allura Red AC (E129).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

12x1 comprimidos revestidos por película
36x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não mastigar, partir ou esmagar os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1574/003 12 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1574/008 36 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

evrenzo 70 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 70 mg comprimidos
roxadustate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 100 mg comprimidos revestidos por película
roxadustate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de roxadustate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, vestígios de lecitina de soja e laca de alumínio Allura Red AC (E129).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

12x1 comprimidos revestidos por película
36x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não mastigar, partir ou esmagar os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1574/004 12 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1574/009 36 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

evrenzo 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 100 mg comprimidos
roxadustate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 150 mg comprimidos revestidos por película
roxadustate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 150 mg de roxadustate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, vestígios de lecitina de soja e laca de alumínio Allura Red AC (E129).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

12x1 comprimidos revestidos por película
36x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não mastigar, partir ou esmagar os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1574/005 12 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1574/010 36 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

evrenzo 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 150 mg comprimidos
roxadustate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

Evrenzo 20 mg comprimidos revestidos por película
Evrenzo 50 mg comprimidos revestidos por película
Evrenzo 70 mg comprimidos revestidos por película
Evrenzo 100 mg comprimidos revestidos por película
Evrenzo 150 mg comprimidos revestidos por película
roxadustate

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Evrenzo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Evrenzo
3. Como tomar Evrenzo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Evrenzo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Evrenzo e para que é utilizado

O que é Evrenzo
Evrenzo é um medicamento que aumenta o número de glóbulos vermelhos e o nível de hemoglobina no sangue. Contém a substância ativa roxadustate.

Para que é utilizado Evrenzo
Evrenzo é utilizado no tratamento de doentes adultos com anemia sintomática associada a doença renal crónica. A anemia ocorre quando um indivíduo tem glóbulos vermelhos insuficientes e o nível de hemoglobina é demasiado baixo. Como consequência, o corpo pode não obter oxigénio suficiente. A anemia pode causar sintomas como fadiga, fraqueza ou dispneia.

Como Evrenzo funciona
Roxadustate, a substância ativa de Evrenzo, leva ao aumento do nível do HIF, uma substância no corpo que aumenta a produção de glóbulos vermelhos quando os níveis de oxigénio estão baixos. Ao aumentar os níveis do HIF, o medicamento aumenta a produção de glóbulos vermelhos e aumenta os níveis de hemoglobina (a proteína que transporta o oxigénio nos glóbulos vermelhos). Isto melhora o fornecimento de oxigénio no corpo e pode reduzir os sintomas da anemia.

2. O que precisa de saber antes de tomar Evrenzo

Não tome Evrenzo
- se tem alergia aos amendoins ou soja, não utilize este medicamento. Evrenzo contém lecitina de soja.
- se tem alergia a roxadustate ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida há mais de 6 meses. (também é preferível evitar este medicamento no período inicial da gravidez – ver secção sobre a gravidez).
- se está a amamentar.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Evrenzo:

- se tem epilepsia ou já tiver tido convulsões ou ataques.
- se tem sinais e sintomas de uma infeção, o que pode incluir febre, sudorese ou arrepios, dor de garganta, nariz com corrimento, dispneia, sensação de fraqueza, confusão mental, tosse, vómito, diarreia ou dor de estômago, sensação de ardor ao urinar, pele vermelha ou dorida, ou ulcerações no corpo.
- se tem uma doença do fígado.

A doença renal crónica e a anemia podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares e morte. A gestão da sua anemia é importante. O seu médico irá monitorizar a sua hemoglobina e também ter em consideração o seu regime de tratamento, uma vez que o tratamento da anemia e a mudança entre tratamentos da anemia pode também ter um impacto negativo na sua saúde cardiovascular.

Fale com o seu médico ou farmacêutico imediatamente:
- se tiver coágulos sanguíneos:
  - nas veias das pernas (trombose venosa profunda ou TVP), cujos sinais podem ser dor e/ou tumefação das pernas, cãibras ou sensação de calor na perna afetada;
  - nos pulmões (embolia pulmonar ou EP), cujos sinais podem ser dispneia súbita, dor torácica (que agrava tipicamente ao respirar), sensação de ansiedade, tonturas, atordoamento ou desmaio, aceleração cardíaca, tosse (às vezes com sangue);
  - no seu meio de acesso para hemodiálise (trombose do acesso vascular ou TAV), o que impede o funcionamento do acesso vascular; cujos sinais podem ser tumefação, rubor, endurecimento ou espessamento da pele em redor do acesso, secreções no local de acesso, não sentir uma vibração sobre a área de acesso;
- se tem uma convulsão ou possíveis sinais de aviso de que uma convulsão pode ocorrer, tais como cefaleia, irritabilidade, medo, confusão mental ou sensações estranhas;
- se tem sinais e sintomas de uma infeção, o que inclui febre, sudorese ou arrepios, dor de garganta, nariz com corrimento, dispneia, sensação de fraqueza ou de desmaio, confusão mental, tosse, vómito, diarreia ou dor de estômago, ardor ao urinar, pele vermelha ou dorida, ou ulcerações no corpo;
- se tem sinais ou sintomas de um AVC (acidente vascular cerebral), o que inclui fraqueza ou adormecimento súbitos da cara, braço ou perna, especialmente num dos lados do corpo, confusão mental súbita, dificuldades na fala ou de compreensão, dificuldade súbita de visão num ou em ambos os olhos, dor de cabeça forte, perda de consciência ou desmaio, convulsões, perda de coordenação, perda de equilíbrio.

Uma utilização incorreta pode resultar no aumento do número de células no sangue e tornar o sangue mais espesso. Isto pode causar problemas potencialmente fatais no coração ou vasos sanguíneos.

Crianças e adolescentes
Não dê Evrenzo a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que não existem informações sobre a utilização do medicamento nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Evrenzo
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Evrenzo pode afetar a ação desses medicamentos, ou esses medicamentos podem afetar a ação de Evrenzo.

Especificamente, informe o seu médico ou farmacêutico se tiver tomado ou estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:
- medicamentos que reduzem as concentrações de fosfato no sangue (chamados captadores de fosfato) ou outros medicamentos ou suplementos que contenham cálcio, ferro, magnésio ou alumínio (chamados catiões multivalentes), tais como o carbonato de sevelâmero ou acetato de cálcio. É necessário tomar Evrenzo pelo menos 1 hora depois destes medicamentos ou suplementos. Caso contrário, roxadustate não será absorvido corretamente pelo corpo.
- um medicamento para tratamento da gota, chamado probenecid.
- medicamentos utilizados para baixar o colesterol, tais como sinvastatina, atorvastatina ou rosuvastatina (também chamados "estatinas") ou gemfibrozil.
- outros medicamentos utilizados para tratar a anemia, tais como agentes estimuladores da eritropoiese (ESA).

Se toma normalmente qualquer um destes medicamentos, o seu médico poderá decidir substituí-los e prescrever um medicamento diferente para tomar durante o tratamento com Evrenzo.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, contacte o seu médico.
Evrenzo pode ser nocivo para o feto. Evrenzo não é recomendado durante os primeiros 6 meses de gravidez e não pode ser tomado durante os últimos 3 meses de gravidez. As mulheres que tomem Evrenzo e tenham o potencial para engravidar têm de utilizar um método contracetivo eficaz durante o tratamento com Evrenzo e pelo menos uma semana após a última dose de Evrenzo. Se utilizar um contracetivo hormonal, também deverá utilizar um método de barreira, tais como o preservativo ou diafragma.

Não amamente se estiver a receber tratamento com Evrenzo. Desconhece-se se Evrenzo passa para o leite materno e pode ser nocivo para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Este medicamento pode afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Podem ocorrer convulsões como efeito indesejável (ver secção 4).

Evrenzo contém lactose, vestígios de lecitina de soja e laca de alumínio Allura Red AC
Evrenzo contém açúcar (lactose), vestígios de amendoim e de soja (lecitina de soja) e um agente corante do grupo Azo (laca de alumínio Allura Red AC). Se tiver sido informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares ou alergia a amendoins, à soja ou a agentes corantes do grupo azo, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Evrenzo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá dizer-lhe que dose de Evrenzo deve tomar.

O seu médico irá verificar os seus níveis de hemoglobina regularmente e aumentar ou diminuir a dose com base nos níveis de hemoglobina.
Evrenzo é tomado por via oral, na forma de comprimidos.

Tomar Evrenzo
- Tome a sua dose de Evrenzo três vezes por semana, salvo indicação em contrário do seu médico

- Nunca tome Evrenzo em dias consecutivos
- Tome Evrenzo nos mesmos três dias todas as semanas
- Evrenzo pode ser tomado à refeição ou entre refeições
- Engula os comprimidos inteiros
- Não mastigue, parta ou esmague os comprimidos

Tome Evrenzo pelo menos 1 hora depois de tomar medicamentos que reduzem as concentrações de fosfato no sangue (chamados captadores de fosfato) ou outros medicamentos ou suplementos que contenham cálcio, ferro, magnésio ou alumínio (chamados catiões multivalentes).

Calendário de dosagem
Calendário de dosagem 3 vezes por semana
Evrenzo é fornecido num blister com medicamento suficiente para 4 semanas (12 comprimidos), dividido em 4 filas. Cada fila contém medicamento suficiente para 1 semana (3 comprimidos). Certifique-se de que toma os comprimidos da mesma fila durante cada semana.

O intervalo de dose situa-se entre 20 mg três vezes por semana e uma dose máxima de 400 mg três vezes por semana.

Frequências de dosagem diferentes
Em casos excecionais (com bases nos níveis de hemoglobina), o seu médico pode decidir diminuir a dose de Evrenzo para 20 mg duas vezes ou uma vez por semana. Neste caso, o seu médico irá explicar-lhe a que dias da semana tem de tomar a dose.

Mais de 1 comprimido necessário para uma dose
Na maioria dos casos, terá 1 blister por mês. Se a sua dose exigir mais de 1 blister, terá de tomar um comprimido de cada blister por dia de dosagem. O seu médico irá explicar-lhe quando e quantos comprimidos tomar.

O seu médico irá monitorizar o seu nível de hemoglobina e poderá interromper o tratamento temporariamente se o nível de hemoglobina ficar demasiado alto. Não reinicie o tratamento até ter indicação do seu médico para tal. O seu médico irá informá-lo sobre a dose de Evrenzo que deve tomar e quando pode voltar a tomar este medicamento.

Se tomar mais Evrenzo do que deveria
Se tomar mais comprimidos ou uma dose maior do que deveria, contacte o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Evrenzo
- Nunca tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- Se faltarem mais de 24 horas (1 dia) até à próxima dose agendada, tome a dose em falta assim que possível e tome a dose seguinte no próximo dia agendado.
- Se faltarem menos de 24 horas (1 dia) até à próxima dose agendada: salte a dose em falta e tome a dose seguinte no próximo dia agendado.

Se parar de tomar Evrenzo
Não pare de tomar este medicamento sem indicação por parte do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.
Alguns dos possíveis efeitos indesejáveis podem ser graves. Contacte o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes:

- coágulo sanguíneo nas veias das pernas (trombose venosa profunda ou TVP) (pode afetar até 1 em 10 pessoas).
- coágulo sanguíneo nos pulmões (embolia pulmonar) (pode afetar até 1 em 100 pessoas).
- coágulo sanguíneo no seu meio de acesso da hemodiálise (trombose do acesso vascular ou TAV) que causa o encerramento ou não funcionamento do acesso vascular se estiver a utilizar uma fístula ou enxerto como meio de acesso de diálise (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas).
- hematomas inexplicáveis ou uma erupção na pele com pequenas manchas vermelhas que aparecem na pele (chamadas petéquias), sangramento prolongado devido a cortes na pele, sangramento nas gengivas ou nariz, sangue na urina ou nas fezes, sangramento na parte branca dos olhos (nível diminuído de plaquetas no sangue, trombocitopenia) (podem afetar até 1 em 10 pessoas).
- convulsões e sinais de aviso de convulsões (pode afetar até 1 em 10 pessoas).
- sepsis, uma infeção grave e, em alguns casos, potencialmente fatal (pode afetar até 1 em 10 pessoas).
- rubor e descamação da pele numa zona maior do corpo, a qual pode causar comichão ou dor (dermatite exfoliativa) (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- nível aumentado de potássio
- tensão arterial alta (hipertensão)
- sensação de enjoo (náuseas)
- diarreia
- inchaço devido a retenção de líquidos nas extremidades (edema periférico)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- dificuldade em dormir (insónia)
- dor de cabeça
- vómitos
- prisão de ventre
- nível diminuído de plaquetas no sangue (trombocitopenia)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- nível aumentado de bilirrubina no sangue

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- função tiroideia diminuída
- nível aumentado de cobre no sangue

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis. não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Evrenzo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Evrenzo
Evrenzo 20 mg:
- A substância ativa é roxadustate. Cada comprimido contém 20 mg de roxadustate

Evrenzo 50 mg:
- A substância ativa é roxadustate. Cada comprimido contém 50 mg de roxadustate.

Evrenzo 70 mg:
- A substância ativa é roxadustate. Cada comprimido contém 70 mg de roxadustate.

Evrenzo 100 mg:
- A substância ativa é roxadustate. Cada comprimido contém 100 mg de roxadustate.

Evrenzo 150 mg:
- A substância ativa é roxadustate. Cada comprimido contém 150 mg de roxadustate.

Os outros componentes são:
- núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina (E460), croscarmelose sódica (E468), povidona (E1201), estearato de magnésio (E470b).
- revestimento por película: álcool polivinílico (E1203), talco (E553b), macrogol (E1521), laca de alumínio Allura Red AC (E129), dióxido de titânio (E171), lecitina (soja) (E322).

Qual o aspeto de Evrenzo e conteúdo da embalagem
Evrenzo 20 mg são comprimidos revestidos por película vermelhos, ovais, com o número "20" em relevo num dos lados.
Evrenzo 50 mg são comprimidos revestidos por película vermelhos, ovais, com o número "50" em relevo num dos lados.
Evrenzo 70 mg são comprimidos revestidos por película vermelhos, redondos, com o número "70" em relevo num dos lados.
Evrenzo 100 mg são comprimidos revestidos por película vermelhos, ovais, com o número "100" em relevo num dos lados.
Evrenzo 150 mg são comprimidos revestidos por película vermelhos, em forma de amêndoa, com o número "150" em relevo num dos lados.

Evrenzo está disponível em blisters destacáveis para dose unitária em PVC/alumínio em embalagens contendo 12 x 1 comprimidos revestidos por película e 36 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

Fabricante
Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os RPS para roxadustate, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre trombocitopenia provenientes de ensaios clínicos, da literatura, de notificações espontâneas incluindo, em alguns casos, uma relação temporal próxima, uma suspensão e/ou nova exposição positiva e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre roxadustate e trombocitopenia é pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm roxadustate deve ser alterada em conformidade.

Após ter revisto a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao roxadustate, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(contêm) roxadustate se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.