

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 20 mg filmom obalené tablety
Evrenzo 50 mg filmom obalené tablety
Evrenzo 70 mg filmom obalené tablety
Evrenzo 100 mg filmom obalené tablety
Evrenzo 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Evrenzo 20 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 20 mg roxadustátu.

Evrenzo 50 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 50 mg roxadustátu.

Evrenzo 70 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 70 mg roxadustátu.

Evrenzo 100 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 100 mg roxadustátu.

Evrenzo 150 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 150 mg roxadustátu.

Pomocné látky so známym účinkom
Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 40,5 mg laktózy, 0,9 mg hliníkového laku červene Allura AC a 0,21 mg sójového lecitínu.
Každá 50 mg filmom obalená tableta obsahuje 101,2 mg laktózy, 1,7 mg hliníkového laku červene Allura AC a 0,39 mg sójového lecitínu.
Každá 70 mg filmom obalená tableta obsahuje 141,6 mg laktózy, 2,1 mg hliníkového laku červene Allura AC a 0,47 mg sójového lecitínu.
Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 202,4 mg laktózy, 2,8 mg hliníkového laku červene Allura AC a 0,63 mg sójového lecitínu.
Každá 150 mg filmom obalená tableta obsahuje 303,5 mg laktózy, 3,7 mg hliníkového laku červene Allura AC a 0,84 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety (tablety).

Evrenzo 20 mg tablety
Červené oválne tablety (približne 8 mm × 4 mm) s označením „20“ na jednej strane.

Evrenzo 50 mg tablety
Červené oválne tablety (približne 11 mm × 6 mm) s označením „50“ na jednej strane.

Evrenzo 70 mg tablety

Červené okrúhle tablety (približne 9 mm) s označením „70“ na jednej strane.

Evrenzo 100 mg tablety

Červené oválne tablety (približne 14 mm × 7 mm) s označením „100“ na jednej strane.

Evrenzo 150 mg tablety

Červené tablety v tvare mandle (približne 14 mm × 9 mm) s označením „150“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Evrenzo je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so symptomatickou anémiou spojenou s chronickým ochorením obličiek (chronic kidney disease, CKD).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu roxadustátom má začať lekár so skúsenosťami s liečbou anémie. Pred začiatkom liečby liekom Evrenzo a pri rozhodovaní o zvýšení dávky sa majú posúdiť všetky ostatné príčiny anémie.

Príznaky a následky anémie sa môžu líšiť v závislosti od veku, pohlavia a celkovej zaťaže chorobou; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil individuálny klinický priebeh a stav pacienta. Okrem prítomnosti príznakov anémie môžu byť pri posudzovaní individuálneho klinického priebehu a stavu pacienta relevantné aj kritériá ako pokles koncentrácie hemoglobínu (Hb), predchádzajúca odpoveď na liečbu železom a riziko potreby transfúzie červených krviniek (RBC, z ang. Red Blood Cell).

Dávkovanie

Príslušná dávka roxadustátu sa musí užívať perorálne trikrát týždenne a nie v dvoch po sebe nasledujúcich dňoch.

Dávka sa má prispôbiť s cieľom dosiahnuť a udržať hladinu Hb na úrovni 10 až 12 g/dl, ako je uvedené nižšie.

Ak sa po 24 týždňoch liečby nedosiahne klinicky významné zvýšenie hladiny Hb, v liečbe roxadustátom sa nemá pokračovať. Pred opätovným začatím podávania lieku Evrenzo sa majú hľadať a liečiť alternatívne dôvody nedostatočnej odpovede.

Počiatočná dávka pri začatí liečby

Pred začatím liečby sa majú zabezpečiť dostatočné zásoby železa.

Pacienti, ktorí nie sú v súčasnosti liečení látkou stimulujúcou erytropoézu (erythropoiesis stimulating agent, ESA)

Pre pacientov začínajúcich liečbu anémie, ktorí neboli doteraz liečení ESA, je odporúčaná počiatočná dávka roxadustátu 70 mg trikrát týždenne u pacientov s hmotnosťou menej ako 100 kg a 100 mg trikrát týždenne u pacientov s hmotnosťou 100 kg a viac.

Pacienti prechádzajúci z liečby ESA

Pacienti, ktorí sú v súčasnosti liečení ESA, môžu prejsť na roxadustát. Avšak prechod dialyzovaných pacientov, ktorí sú inak stabilní na liečbe ESA, sa má zvážiť iba v prípade oprávneného klinického dôvodu (pozri časti 4.5 a 5.1).

Prechod pacientov, ktorí nie sú na dialýze a sú inak stabilní na liečbe ESA, sa neskúmal. Rozhodnutie liečiť týchto pacientov roxadustátom má byť založené na zvážení prínosu a rizika pre individuálneho pacienta.

Odporúčaná počiatočná dávka roxadustátu závisí od priemernej predpisovanej dávky ESA v období 4 týždňov pred prechodom (pozri Tabuľku 1). Prvá dávka roxadustátu má nahradiť nasledujúcu plánovanú dávku súčasnej liečby ESA.

Tabuľka 1. Počiatočné dávky roxadustátu, ktoré sa majú užívať trikrát týždenne u pacientov, ktorí prechádzajú z liečby ESA

| Darbepoetín alfa, intravenózna alebo subkutánna dávka (µg/týždeň) | Epoetín, intravenózna alebo subkutánna dávka (IU/týždeň) | Metoxypolyetylénglykol-epoetín beta, intravenózne alebo subkutánne podávaná dávka (µg/mesiac) | Dávka roxadustátu (mg trikrát týždenne) |
|---|--|---|---|
| Menej ako 25 | Menej ako 5 000 | Menej ako 80 | 70 |
| 25 až menej ako 40 | 5 000 až 8 000 | 80 až 120 (vrátane) | 100 |
| 40 až 80 (vrátane) | Viac ako 8 000 až 16 000 (vrátane) | Viac ako 120 až 200 (vrátane) | 150 |
| Viac ako 80 | Viac ako 16 000 | Viac ako 200 | 200 |

ESA: látka stimulujúca erytropoézu

Úprava dávky a monitorovanie hladiny Hb

Individuálna udržiavacia dávka je v rozmedzí 20 mg až 400 mg trikrát týždenne (pozri časť *Maximálna odporúčaná dávka*). Hladina Hb sa má monitorovať každé dva týždne až do dosiahnutia a stabilizácie požadovanej hladiny Hb na úrovni 10 – 12 g/dl a potom každé štyri týždne alebo podľa klinických indikácií.

Dávku roxadustátu je možné upravovať postupne smerom hore alebo dole od počiatočnej dávky 4 týždne po začatí liečby a potom každé 4 týždne okrem prípadov, keď sa hladina Hb zvýši o viac ako 2 g/dl, v takom prípade sa musí dávka okamžite znížiť o jednu úroveň. Pri úprave dávky roxadustátu zvažte aktuálnu hladinu Hb a nedávnu rýchlosť zmeny hladiny Hb v období posledných 4 týždňov a riadte sa krokmi úpravy dávky podľa algoritmu úpravy dávky uvedeného v Tabuľke 2.

Postupné úpravy dávky smerom hore alebo dole sa majú uskutočňovať podľa postupnosti dostupných dávok:

20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg – 300 mg – 400 mg (iba pre pacientov s CKD na dialýze).

Tabuľka 2. Pravidlá pre úpravu dávky

| Zmena hladiny Hb počas posledných 4 týždňov ¹ | Aktuálna hladina Hb (g/dl): | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| | Menej ako 10,5 | 10,5 – 11,9 | 12,0 – 12,9 | 13,0 alebo viac |
| Zmena hodnoty o viac ako +1,0 g/dl | Žiadna zmena | Znížte dávku o jednu úroveň | Znížte dávku o jednu úroveň | Prerušte dávkovanie, monitorujte hladinu Hb a v dávkovaní pokračujte dávkou zníženou o dve úrovne, keď hladina Hb klesne na úroveň |
| Zmena hodnoty medzi -1,0 a +1,0 g/dl | Zvýšte dávku o jednu úroveň | Žiadna zmena | Znížte dávku o jednu úroveň | |

| Zmena hladiny Hb počas posledných 4 týždňov ¹ | Aktuálna hladina Hb (g/dl): | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|--------------|-----------------|
| | Menej ako 10,5 | 10,5 – 11,9 | 12,0 – 12,9 | 13,0 alebo viac |
| Zmena hodnoty o menej ako –1,0 g/dl | Zvýšte dávku o jednu úroveň | Zvýšte dávku o jednu úroveň | Žiadna zmena | |

Dávka roxadustátu sa nemá upravovať častejšie ako raz za 4 týždne okrem prípadov, keď sa hladina Hb zvýši o viac ako 2 g/dl kedykoľvek počas 4-týždňového obdobia, v takom prípade sa musí dávka okamžite znížiť o jednu úroveň.

¹Zmena hladiny hemoglobínu (Hb) počas posledných 4 týždňov = (aktuálna hodnota Hb) – (predchádzajúca hodnota Hb získaná pred 4 týždňami).

Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky u pacienta s najnižšou dávkou (20 mg trikrát týždenne), neznižujte dávku 20 mg prelomením tablety, ale znížte frekvenciu užívania na dvakrát týždenne. Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky, frekvenciu užívania je možné ďalej znížiť na jedenkrát týždenne.

Udržiavacia dávka

Po stabilizácii na cieľovú hladinu Hb na úrovni 10 – 12 g/dl má pokračovať pravidelné monitorovanie hladiny Hb a majú sa dodržiavať pravidlá týkajúce sa úpravy dávky (pozri Tabuľku 2).

Pacienti začínajúci dialýzu počas liečby roxadustátom

Pre pacientov s CKD, ktorí počas liečby roxadustátom začínajú dialýzu, nie je potrebná žiadna špecifická úprava dávky. Postupujte podľa štandardných pravidiel na úpravu dávky (pozri Tabuľku 2).

Súbežná liečba roxadustátom a inductormi alebo inhibítormi

Pri začiatku alebo ukončení súbežnej liečby silnými inhibítormi (napr. gemfibrozil) alebo inductormi (napr. rifampicín) enzýmu CYP2C8, príp. inhibítormi (napr. probenecid) enzýmu UGT1A9: hladiny Hb sa majú pravidelne monitorovať a majú sa dodržiavať pravidlá týkajúce sa úpravy dávky (pozri Tabuľku 2, pozri aj časti 4.5 a 5.2).

Maximálna odporúčaná dávka

Pacienti, ktorí nie sú na dialýze, neprekročia dávku roxadustátu 3 mg/kg telesnej hmotnosti alebo 300 mg trikrát týždenne (podľa toho, ktorá je nižšia).

Pacienti, ktorí sú na dialýze, neprekročia dávku roxadustátu 3 mg/kg telesnej hmotnosti alebo 400 mg trikrát týždenne (podľa toho, ktorá je nižšia).

Vynechaná dávka

V prípade, že sa vynechá dávka a do nasledujúcej plánovanej dávky zostáva viac ako 1 deň, vynechaná dávka sa musí užiť čo najskôr. Ak do nasledujúcej plánovanej dávky zostáva 1 deň alebo menej, vynechaná dávka sa musí vynechať a nasledujúca dávka sa musí užiť v nasledujúci plánovaný deň. V každom prípade sa má následne pokračovať v pravidelnom dávkovacom režime.

Špecifické populácie

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava počiatočnej dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná žiadna úprava počiatočnej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pri predpisovaní roxadustátu pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť. Pri začiatku liečby pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa má počiatočná dávka znížiť o polovicu alebo na úroveň dávky, ktorá sa čo najviac približuje polovičnej počiatočnej dávke. Používanie lieku Evrenzo sa neodporúča u pacientov

s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), keďže bezpečnosť a účinnosť v tejto populácii neboli vyhodnotené (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť roxadustátu u pediatrických pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety Evrenzo sa užívajú perorálne s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť celé a nemajú sa hrýzť, lámať alebo drviť z dôvodu chýbajúcich klinických údajov za týchto podmienok, a jadro tablety, ktoré je citlivé na svetlo, sa má chrániť pred fotodegradáciou.

Tablety sa majú užívať aspoň 1 hodinu po podaní látok viažucich fosfáty (okrem lantánu) alebo iných liekov obsahujúcich multivalentné katióny, ako napr. vápnik, železo, horčík alebo hliník (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Evrenzo je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

- Precitlivosť na liečivo, arašidy, sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne riziko a riziko úmrtia

Celkovo sa odhaduje, že kardiovaskulárne riziko a riziko úmrtia pri liečbe roxadustátom je porovnateľné s kardiovaskulárnym rizikom a rizikom úmrtia pri liečbe ESA na základe údajov z priameho porovnania oboch terapií (pozri časť 5.1). Keďže riziko pre pacientov s anémiou súvisiacou s CKD, ktorí nie sú na dialýze, nebolo možné odhadnúť s dostatočnou istotou v porovnaní s placebom, rozhodnutie liečiť týchto pacientov roxadustátom má byť založené na podobných kritériách, ktoré by sa použili pred liečbou ESA. Taktiež bolo identifikovaných viacero prispievajúcich faktorov, ktoré môžu spôsobovať toto riziko, vrátane nedostatočnej odpovede na liečbu a prechodu stabilných pacientov liečených ESA na dialýze (pozri časti 4.2 a 5.1). V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu nemá liečba roxadustátom pokračovať viac ako 24 týždňov od začiatku liečby (pozri časť 4.2). Prechod pacientov na dialýze, ktorí sú inak stabilní na liečbe ESA, sa má zväziť iba v prípade oprávneného klinického dôvodu (pozri časť 4.2). U stabilných pacientov liečených ESA s anémiou spojenou s CKD, ktorí nie sú na dialýze, nie je možné odhadnúť toto riziko, pretože títo pacienti neboli sledovaní. Rozhodnutie liečiť týchto pacientov roxadustátom má byť založené na zvážení prínosu a rizika pre individuálneho pacienta.

Trombotické vaskulárne príhody

Hlásené riziko trombotických vaskulárnych príhod (TVE, z ang. Trombotic Vascular Event) sa má pozorne zväziť v porovnaní s prínosmi získanými liečbou roxadustátom, najmä u pacientov s existujúcimi rizikovými faktormi TVE vrátane obezity a predchádzajúcej anamnézy TVE (napr. hlboká žilová trombóza [DVT, z ang. Deep Vein Thrombosis] a pľúcna embólia [PE, z ang. Pulmonary Embolism]). Hlboká žilová trombóza bola u pacientov v klinických štúdiách hlásená ako častá a pľúcna embólia bola hlásená ako menej častá. Väčšina udalostí DVT a PE bola závažná.

V klinických štúdiách bola hlásená trombóza v mieste cievneho prístupu (VAT, z ang. Vascular Access Thrombosis) ako veľmi častá medzi pacientmi s CKD na dialýze (pozri časť 4.8).

U pacientov s CKD na dialýze bol výskyt VAT u pacientov liečených roxadustátom najvyšší v prvých 12 týždňoch po začatí liečby, pri hladinách Hb vyšších ako 12 g/dl a pri nastavení zvyšovania hladiny Hb o viac ako 2 g/dl počas obdobia 4 týždňov. Aby sa zabránilo hladine Hb vyššej ako 12 g/dl a zvýšeniu hladiny Hb o viac ako 2 g/dl počas 4 týždňov, odporúča sa monitorovanie hladiny Hb a úprava dávky použitím pravidiel na úpravu dávky (pozri Tabuľku 2).

Pacienti s prejavmi a príznakmi TVE sa majú ihneď vyšetriť a liečiť v súlade so štandardmi zdravotnej starostlivosti. Rozhodnutie prerušiť alebo ukončiť liečbu má byť založené na zvážení prínosu a rizika pre individuálneho pacienta.

Záchvaty

U pacientov v klinických štúdiách, ktorí užívali roxadustát, boli hlásené záchvaty ako časté (pozri časť 4.8). Roxadustát sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou záchvatov (krčvov alebo záchvatov krčvov), epilepsie alebo stavov spojených s predispozíciou k aktivite záchvatov, ako napr. infekcie centrálneho nervového systému (CNS). Rozhodnutie prerušiť alebo ukončiť liečbu má byť založené na zvážení prínosu a rizika pre individuálneho pacienta.

Závažné infekcie

Najčastejšie hlásenými závažnými infekciami boli pneumónia a infekcie močových ciest. Pacienti s prejavmi a príznakmi infekcie sa majú ihneď vyšetriť a liečiť v súlade so štandardmi zdravotnej starostlivosti.

Sepsa

Sepsa bola jednou z najčastejšie hlásených závažných infekcií a zahŕňala smrteľné udalosti. Pacienti s prejavmi a príznakmi sepsy (napr. infekcia, ktorá sa šíri po tele s nízkym krvným tlakom a možnosťou zlyhania orgánov) sa majú ihneď vyšetriť a liečiť v súlade so štandardmi zdravotnej starostlivosti.

Sekundárna hypotyreóza

Pri užívaní roxadustátu boli hlásené prípady sekundárnej hypotyreózy (pozri časť 4.8). Tieto reakcie boli po vysadení roxadustátu reverzibilné. Sledovanie funkcie štítnej žľazy sa odporúča ak je klinicky indikované.

Nedostatočná odpoveď na liečbu

Nedostatočná odpoveď na liečbu roxadustátom má viesť k hľadaniu príčinných faktorov. Má sa upraviť nedostatok živín. Pridružené infekcie, skryté krvácanie, hemolýza, závažná toxicita spôsobená hlinikom, základné hematologické ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu mať tiež vplyv na odpoveď na liečbu erythropoetínom. Má sa zväžiť vyšetrenie počtu retikulocytov ako súčasť hodnotenia. Ak sa vylúčia štandardné príčiny neprítomnosti odpovede a pacient má retikulocytopéniu, má sa zväžiť vyšetrenie kostnej drene. Ak nie je možné zistiť príčinu nedostatočnej odpovede na liečbu, v liečbe liekom Evrenzo sa nemá pokračovať dlhšie ako 24 týždňov.

Porucha funkcie pečene

Pri podávaní roxadustátu pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) je potrebná opatrnosť. Používanie lieku Evrenzo sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) (pozri časť 5.2).

Gravidita a antikoncepcia

Liečba roxadustátom sa nemá začínať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, počas gravidity alebo v prípade diagnostikovania anémie súvisiacej s CKD počas gravidity. V takýchto prípadoch sa má začať alternatívna liečba, ak je to vhodné. V prípade otehotnenia počas podávania roxadustátu sa má liečba ukončiť a má sa začať alternatívna liečba, ak je to vhodné. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a minimálne jeden týždeň po poslednej dávke lieku Evrenzo používať vysokoúčinnú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Nesprávne použitie

Nesprávne použitie môže spôsobiť nadmerné zvýšenie objemu červených krviniek. To môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Pomocné látky

Evrenzo obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Evrenzo obsahuje hliníkový lak červene Allura AC (pozri časť 6.1), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

Evrenzo obsahuje stopové množstvo sójového lecitínu. Pacienti, ktorí sú alergickí na arašidy alebo sóju, nesmú používať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na roxadustát

Látky viažuce fosfáty a iné produkty obsahujúce multivalentné katióny

Súbežné podávanie roxadustátu s látkami viažucimi fosfáty, sevelamérium-karbonátom alebo octanom vápenatým zdravým účastníkom znížilo AUC roxadustátu o 67 %, resp. 46 % a koncentráciu C_{max} o 66 %, resp. 52 %. Roxadustát môže vytvárať chelát s multivalentnými katiónmi, ako napríklad v látkach viažucich fosfáty alebo iných produktoch obsahujúcich vápnik, železo, horčík alebo hliník. Nesúbežné podávanie látok viažucich fosfáty (s odstupom aspoň 1 hodiny) nemalo žiadny klinicky významný účinok na expozíciu roxadustátu u pacientov s CKD. Roxadustát sa má užívať aspoň 1 hodinu po podaní látok viažucich fosfáty alebo iných liekov alebo výživových doplnkov obsahujúcich multivalentné katióny (pozri časť 4.2). Toto obmedzenie neplatí pre uhličitan lanthaný, pretože súbežné podávanie roxadustátu a uhličitanu lanthaného nespôsobilo klinicky významnú zmenu expozície roxadustátu v plazme.

Modifikátory aktivity enzýmov CYP2C8 alebo UGT1A9

Roxadustát je substrátom enzýmov CYP2C8 a UGT1A9. Súbežné podávanie roxadustátu s gemfibrozilom (inhibitor enzýmov CYP2C8 a OATP1B1) alebo probenecidom (inhibitor UGT a OAT1/OAT3) zdravým osobám zvýšilo AUC roxadustátu 2,3-násobne a C_{max} 1,4-násobne. Pri začiatku alebo ukončení súbežnej liečby gemfibrozilom, probenecidom, inými silnými inhibítormi alebo induktormi enzýmu CYP2C8 alebo inými silnými inhibítormi enzýmu UGT1A9 monitorujte hladiny Hb. Na základe monitorovania hladiny Hb upravte dávku roxadustátu podľa pravidiel pre úpravu dávky (pozri Tabuľku 2).

Vplyv roxadustátu na iné lieky

Substráty OATP1B1 alebo BCRP

Roxadustát je inhibítorom BCRP a OATP1B1. Tieto transportéry hrajú dôležitú úlohu pri absorpcii a efluxe statínov v črevách a pečeni. Súbežné podávanie dávky 200 mg roxadustátu so simvastatínom zdravým osobám zvýšilo AUC a C_{max} simvastatínu 1,8-násobne, resp. 1,9-násobne, a AUC a C_{max} kyseliny simvastatínovej (aktívny metabolit simvastatínu) 1,9-násobne, resp. 2,8-násobne. Koncentrácie simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa tiež zvýšili, keď sa simvastatín podal 2 hodiny pred alebo 4 alebo 10 hodín po podaní roxadustátu. Súbežné podávanie 200 mg roxadustátu s rosuvastatínom zvýšilo AUC a C_{max} rosuvastatínu 2,9-násobne, resp. 4,5-násobne. Súbežné podávanie 200 mg roxadustátu s atorvastatínom zvýšilo AUC a C_{max} atorvastatínu 2,0-násobne, resp. 1,3-násobne.

Očakávajú sa tiež interakcie s inými statínmi. Pri súbežnom podávaní s roxadustátom zvážte túto interakciu, monitorujte výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich so statínmi a potrebu zníženia dávky statínu. Pri rozhodovaní o vhodnej dávke statínu pre konkrétnych pacientov si prečítajte informácie o predpisovaní statínu.

Roxadustát môže zvýšiť plazmatickú expozíciu iných liekov, ktoré sú substrátmi BCRP alebo OATP1B1. Monitorujte možné nežiaduce reakcie súbežne podávaných liekov a primerane upravte dávkovanie.

Roxadustát a ESA

Neodporúča sa kombinovať podávanie roxadustátu a ESA, keďže táto kombinácia nebola študovaná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita, ženy vo fertilnom veku a antikoncepcia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití roxadustátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Roxadustát je kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Roxadustát sa neodporúča užívať počas prvého a druhého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

V prípade otehotnenia počas podávania lieku Evrenzo sa má liečba ukončiť a má začať alternatívna liečba, ak je to vhodné (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa roxadustát/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie roxadustátu do mlieka (pre podrobné informácie pozri časť 5.3). Evrenzo je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časti 4.3 a 5.3).

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nevyskytli žiadne účinky roxadustátu na mužskú a ženskú fertilitu. Boli však pozorované zmeny reprodukčných orgánov samcov potkanov. Možné účinky roxadustátu na mužskú fertilitu u ľudí v súčasnosti nie sú známe. Pri toxickej dávke pre matku bola pozorovaná zvýšená úmrtnosť embryí (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku musia používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas trvania liečby a aspoň jeden týždeň po poslednej dávke lieku Evrenzo.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Roxadustát má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby liekom Evrenzo boli hlásené záchvaty (pozri časť 4.4). Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov je preto potrebná opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku Evrenzo bola hodnotená u 3 542 pacientov, ktorí neboli závislí od dialýzy (non dialysis dependent, NDD), a u 3353 pacientov závislých od dialýzy (dialysis dependent, DD) s anémiou a CKD, ktorí užívali minimálne jednu dávku roxadustátu.

Najčastejšími ($\geq 10\%$) nežiaducimi reakciami súvisiacimi s roxadustátom sú hypertenzia (13,9 %), trombóza v mieste cievneho prístupu (12,8 %), hnačka (11,8 %), periférny edém (11,7 %), hyperkaliémia (10,9 %) a nevoľnosť (10,2 %).

Najčastejšími ($\geq 1\%$) závažnými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s roxadustátom boli sepsa (3,4 %), hyperkaliémia (2,5 %), hypertenzia (1,4 %) a hlboká žilová trombóza (1,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií a/alebo zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené v tejto časti podľa kategórie frekvencie.

Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie

| Trieda orgánových systémov (SOC) podľa MedDRA | Kategória frekvencie | Nežiaduca reakcia |
|--|-----------------------------|---|
| Infekcie a nákazy | Časté | Sepsa |
| Poruchy endokrinného systému | Neznáme | Sekundárna hypotyreóza |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Veľmi časté | Hyperkaliémia |
| Psychické poruchy | Časté | Insomnia |
| Poruchy nervového systému | Časté | Záchvaty, bolesť hlavy |
| Poruchy ciev | Veľmi časté | Hypertenzia, trombóza v mieste cievneho prístupu (VAT) ¹ |
| | Časté | Hlboká žilová trombóza (DVT) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Nevoľnosť, hnačka |
| | Časté | Zápcha, vracanie |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Neznáme | Generalizovaná exfoliatívna dermatitída (DEG) |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Menej časté | Hyperbilirubinémia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Menej časté | Pľúcna embólia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi časté | Periférny edém |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Neznáme | Pokles hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (thyroid stimulating hormone, TSH) v krvi |

¹Táto nežiaduca reakcia je spájaná s pacientmi s CKD, ktorí boli počas užívania roxadustátu na dialýze.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Trombotické vaskulárne príhody

U pacientov s CKD, ktorí neboli na dialýze, bol výskyt DVT menej častý s frekvenciou výskytu 1,0 % (výskyt u 0,6 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s roxadustátom a 0,2 % (výskyt 0,2 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s placebom. U pacientov s CKD na dialýze sa DVT vyskytla u 1,3 % (výskyt u 0,8 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s roxadustátom a 0,3 % (výskyt 0,1 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s ESA (pozri časť 4.4).

U pacientov s CKD, ktorí neboli na dialýze, bola pľúcna embólia pozorovaná u 0,4 % (výskyt u 0,2 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s roxadustátom v porovnaní s 0,2 % (výskyt u 0,1 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s placebom. U pacientov s CKD na dialýze bola pľúcna embólia pozorovaná u 0,6 % (výskyt u 0,3 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s roxadustátom v porovnaní s 0,5 % (výskyt u 0,3 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s ESA (pozri časť 4.4).

U pacientov s CKD na dialýze, bola trombóza v mieste cievneho prístupu pozorovaná u 12,8 % (výskyt u 7,6 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s roxadustátom v porovnaní s 10,2 % (výskyt u 5,4 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s ESA (pozri časť 4.4).

Záchvaty

U pacientov s CKD, ktorí neboli na dialýze, sa záchvaty vyskytli u 1,1 % (výskyt u 0,6 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s roxadustátom a 0,2 % (výskyt u 0,2 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s placebom (pozri časť 4.4).

U pacientov s CKD na dialýze sa záchvaty vyskytli u 2,0 % (výskyt u 1,2 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s roxadustátom a 1,6 % (výskyt 0,8 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s ESA (pozri časť 4.4).

Sepsa

U pacientov s CKD, ktorí neboli na dialýze, bola sepsa pozorovaná u 2,1 % (výskyt u 1,3 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s roxadustátom v porovnaní s 0,4 % (výskyt u 0,3 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s placebom. U pacientov na dialýze bola sepsa pozorovaná u 3,4 % (výskyt u 2,0 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s roxadustátom v porovnaní s 3,4 % (výskyt u 1,8 pacienta na 100 pacientorokov expozície) v skupine s ESA (pozri časť 4.4).

Reakcie kože

Generalizovaná exfoliatívna dermatitída, ako súčasť závažných kožných nežiaducich reakcií (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), bola hlásená počas sledovania po uvedení na trh a preukázala sa súvislosť s liečbou roxadustátom (frekvencia neznáma).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Jednotlivé supratherapeutické dávky roxadustátu 5 mg/kg (až do 510 mg) u zdravých osôb boli spájané s prechodným zvýšením srdcovej frekvencie, zvýšenou frekvenciou miernej až stredne závažnej muskuloskeletálnej bolesti, bolesťami hlavy, sínusovou tachykardiou a menej často s nízkym krvným tlakom, žiadne z uvedených zistení neboli závažné. Predávkovanie roxadustátom môže zvýšiť hladiny Hb nad požadovanú úroveň (10 – 12 g/dl), čo sa má vyriešiť ukončením liečby alebo znížením dávky roxadustátu (pozri časť 4.2) a pozorným monitorovaním a liečbou na základe klinickej indikácie. Hemodialýza nemá podstatný vplyv na odstraňovanie roxadustátu a jeho metabolitov (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antianemiká, iné antianemiká, ATC kód: B03XA05.

Mechanizmus účinku

Roxadustát je inhibítorom prolylhydroxylázy (HIF-PHI), hypoxiou indukovateľného faktora. Aktivita enzýmov HIF-PH riadi vnútrobunkové hladiny HIF, čo je transkripčný faktor, ktorý reguluje expresiu génov podieľajúcich sa na erytropoéze. Aktivácia dráhy HIF je dôležitá pri adaptívnej odpovedi na hypoxiu na zvýšenie produkcie červených krviniek. Reverzibilnou inhibíciou HIF-PH roxadustát stimuluje koordinovanú erytropoetickú odpoveď, čo zahŕňa zvýšenie hladiny endogénneho erytropoetínu (EPO) v plazme, reguláciu transportných proteínov železa a zníženie hepcidínu (proteín regulujúci železo, ktorý sa zvyšuje počas zápalu pri CKD). Výsledkom je zlepšená biologická dostupnosť železa, zvýšená produkcia Hb a zvýšená hmotnosť červených krviniek.

Farmakodynamické účinky

Účinky na QTc a srdcovú frekvenciu

Dôkladná štúdia QT (TQT) u zdravých účastníkov s roxadustátom podávaným ako jednorazová terapeutická dávka 2,75 mg/kg a jednorazová supratherapeutická dávka 5 mg/kg (až do 510 mg)

nepreukázala predĺženie intervalu QTc. Tá istá dôkladná štúdia QT preukázala placebo upravené zvýšenie srdcovej frekvencie až 9 – 10 úderov za minútu v čase 8 – 12 hodín po podaní dávky 2,75 mg/kg a 15 – 18 úderov za minútu v čase 6 – 12 hodín po podaní dávky 5 mg/kg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vývojový program pri anémii s CKD

Účinnosť a bezpečnosť roxadustátu boli hodnotené aspoň 52 týždňov v globálne uskutočňovanom programe fázy 3, ktorý pozostával z 8 multicentrických a randomizovaných štúdií s pacientmi trpiacimi anémiou s CKD, ktorí neboli závislí od dialýzy (NDD) a pacientmi závislými od dialýzy (DD) (pozri Tabuľku 4).

Tri štúdie s pacientmi NDD s CKD v štádiu 3 – 5 boli dvojito zaslepené a placebo kontrolované štúdie (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) a jedna štúdia bola otvorená, ESA kontrolovaná (DOLOMITES, 1517-CL-0610) s použitím darbepoetínu alfa ako komparátora. Všetky štúdie s pacientmi NDD vyhodnocovali účinnosť a bezpečnosť u pacientov, ktorí neboli liečení ESA, úpravou a následným udržiavaním hladiny Hb v cieľovom rozsahu 10 – 12 g/dl (korekčné nastavenie Hb).

Štyri otvorené štúdie pacientov DD kontrolované ESA (kontrola: epoetín alfa a/alebo darbepoetín alfa) u pacientov na hemodialýze alebo na peritoneálnej dialýze vyhodnocovali účinnosť a bezpečnosť v rôznych podmienkach:

- v prostredí úpravy hladiny Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063),
- v prostredí prechodu z ESA, kde pacienti prechádzali z liečby ESA na udržiavanie hladiny Hb v cieľovom rozsahu (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064),
- alebo kombinácie prístupov úpravy hladiny Hb a prechodu z ESA (ROCKIES, D5740C00002).

Pacienti v NDD štúdiách mali CKD v štádiu 3 – 5 a nedostávali dialýzu. U všetkých pacientov bola priemerná hladina Hb $\leq 10,0$ g/dl okrem pacientov v štúdi DOLOMITES (1517-CL-0610), u ktorých bola povolená priemerná hladina Hb $\leq 10,5$ g/dl. Požadované hladiny feritínu boli ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) alebo ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Okrem pacientov v štúdi (OLYMPUS, D5740C00001), v ktorej bola povolená liečba ESA až do doby 6 týždňov pred randomizáciou, pacienti nemohli dostávať žiadnu liečbu ESA v období 12 týždňov pred randomizáciou.

Pacienti v DD štúdiách museli byť na dialýze: stabilnej pre pacientov DD v štúdi PYRENEES (1517-CL-0613), ktorá bola definovaná ako dialýza trvajúca viac ako 4 mesiace, alebo incidentnej (ID) pre pacientov DD v štúdi HIMALAYAS (FGCL-4592-063), ktorá bola definovaná ako dialýza ≥ 2 týždne ale ≤ 4 mesiace. Pacientmi v štúdiách SIERRAS (FGCL-4592-064) a ROCKIES (D5740C00002) boli pacienti DD na stabilnej (približne 80 – 90 %) aj incidentnej dialýze (približne 10 – 20 %). Požadovaná hladina feritínu pre všetkých pacientov bola ≥ 100 ng/ml. Požiadavkou pre všetkých pacientov bolo intravenózne alebo subkutánne podávanie ESA minimálne 8 týždňov pred randomizáciou, okrem pacientov v štúdi HIMALAYAS (FGCL-4592-063), v ktorej boli vylúčení pacienti, ktorí dostali akúkoľvek liečbu ESA v období 12 týždňov pred randomizáciou.

Liečba roxadustátom prebiehala podľa pokynov týkajúcich sa dávkovania, ako je uvedené v časti 4.2. Demografické a všetky východiskové charakteristiky v rámci jednotlivých štúdií boli porovnateľné medzi skupinami s roxadustátom a kontrolnými skupinami. Medián veku pri randomizácii bol 55 – 69 rokov, z toho 16,6 – 31,1 % vo vekovej skupine 65 – 74 rokov a 6,8 – 35 % vo veku ≥ 75 rokov. Percentuálny podiel pacientov ženského pohlavia bol v rozsahu 40,5 – 60,7 %. Najčastejšie zastúpenou rasou v rámci všetkých štúdií bola belošká, černošká alebo afroamerická a ázijská rasa. Najčastejšou príčinou CKD boli diabetická a hypertenzná nefropatia. Medián hladiny Hb sa pohyboval v rozsahu 8,60 – 10,78 g/dl. Približne 50 – 60 % pacientov NDD a 80 – 90 % pacientov DD mali na začiatku dostatok železa.

Údaje zo siedmich štúdií fázy 3 boli spojené do dvoch samostatných populácií (tri NDD a štyri DD) (pozri Tabuľku 4).

Do súboru NDD boli zahrnuté tri placebom kontrolované NDD štúdie (2 386 pacientov užívajúcich roxadustát, 1 884 pacientov užívajúcich placebo). Údaje zo štúdie DOLOMITES fázy 3 s pacientmi NDD kontrolovanej ESA (1517-CL-0610; 323 pacientov užívajúcich roxadustát a 293 pacientov užívajúcich darbepoetín alfa) nie sú zahrnuté do analýz spojených NDD údajov, keďže ide o jediné otvorenú, aktívne kontrolovanú štúdiu v populácii pacientov NDD.

Štyri štúdie pacientov DD kontrolované ESA (2 354 pacientov užívajúcich roxadustát, 2 360 pacientov užívajúcich ESA [epoetín alfa a/alebo darbepoetín alfa]) boli zahrnuté do súboru pacientov DD. V súbore pacientov DD boli vytvorené dve podskupiny s cieľom zohľadniť dve rôzne nastavenia liečby:

- Pacienti v populácii DD, ktorí boli na dialýze viac ako 2 týždne a menej ako 4 mesiace, boli označení ako incidentní (ID) pacienti DD (súbor ID DD), čo odráža nastavenie korekcie Hb.
- Pacienti DD, ktorí boli na dialýze po tejto hraničnej hodnote 4 mesiacov, boli označení ako stabilní pacienti DD (stabilný súbor DD), čo odráža nastavenie prechodu z ESA.

Tabuľka 4. Prehľad vývojového programu roxadustátu fázy 3 u pacientov s anémiou s CKD

| Štúdie u pacientov NDD | | | | |
|--|---|----------------------------|------------------------------|--|
| | Placebom kontrolované štúdie (súbor NDD) | | | Kontrola ESA (darbepoetín alfa) |
| Nastavenie | Úprava hladiny Hb | | | |
| Štúdia | ALPS (1517-CL-0608) | ANDES (FGCL-4592-060) | OLYMPUS (D5740C00001) | DOLOMITES (1517-CL-0610) |
| Randomizované (roxadustát/komparátor) | 594 (391/203) | 916 (611/305) | 2 760 (1 384/1 376) | 616 (323/293) |
| Štúdie u pacientov DD | | | | |
| | Štúdie kontrolované ESA (súbor DD) (epoetín alfa alebo darbepoetín alfa) | | | |
| Nastavenie | Prechod z ESA | | Úprava hladiny Hb | Prechod z ESA a úprava hladiny Hb |
| Štúdia | PYRENEES (1517-CL-0613) | SIERRAS (FGCL-4592-064) | HIMALAYAS (FGCL-4592-063) | ROCKIES (D5740C00002) |
| Randomizované (roxadustát/komparátor) | 834 (414/420) | 740 (370/370) | 1 039 (522/517) | 2 101 (1 048/1 053) |

DD: závislý od dialýzy; ESA: látka stimulujúca erytropoézu; Hb: hemoglobín; NDD: nezávislý od dialýzy.

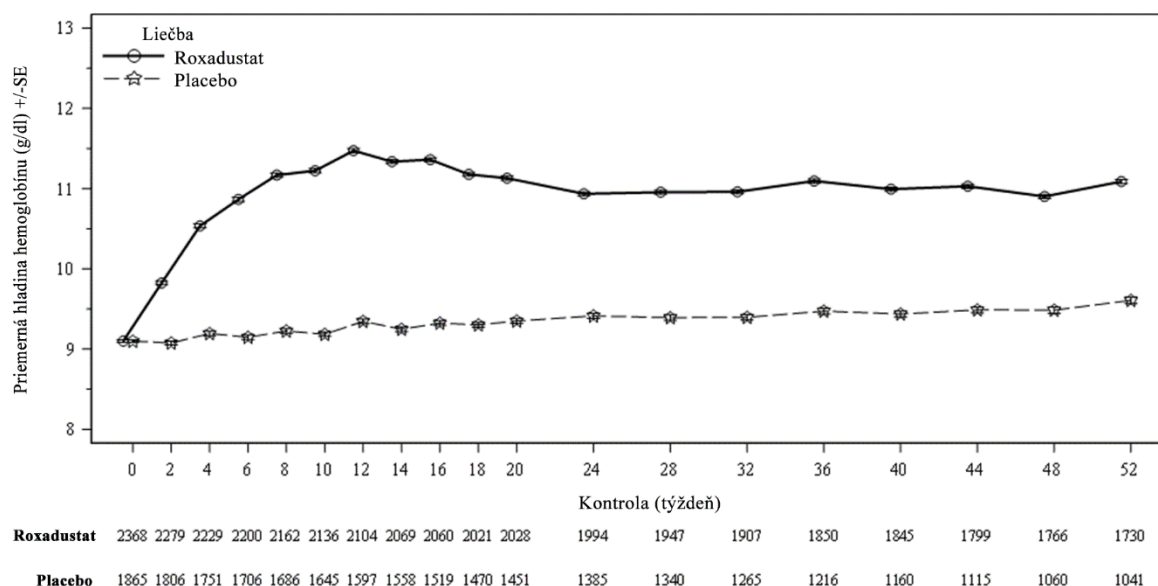
Pacienti NDD s CKD

Výsledky účinnosti

Vývoj hladiny Hb počas liečby

V klinických štúdiách bol roxadustát účinný pri dosahovaní a udržiavaní cieľovej hladiny Hb (10 – 12 g/dl) u pacientov s anémiou s CKD, ktorí neboli na dialýze (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1. Priemerná (SE) hladina Hb (g/dl) v priebehu času do 52. týždňa (FAS); súbor NDD (úprava hladiny Hb)



FAS: analýza celého súboru; Hb: hemoglobín; NDD: nezávislý od dialýzy; SE: štandardná chyba.

Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti Hb u pacientov NDD s CKD

U pacientov NDD, ktorí potrebovali liečbu anémie na úpravu hladiny Hb, bola časť pacientov, ktorá dosiahla odpoveď Hb počas prvých 24 týždňov, vyššia v skupine s roxadustátom (80,2 %) v porovnaní s placebom (8,7 %). Bolo zaznamenané štatisticky významné zvýšenie hladiny Hb v porovnaní s východiskovou hodnotou do 28. – 36. týždňa v skupine s roxadustátom (1,91 g/dl) v porovnaní s placebom (0,14 g/dl) a dolný limit 95 % intervalu spoľahlivosti je vyšší ako 1. V štúdiách NDD bolo dosiahnuté zvýšenie hladiny Hb o minimálne 1 g/dl s mediánom času na úrovni 4,1 týždňa (pozri Tabuľku 5).

V otvorenej štúdii NDD pacientov kontrolovanej ESA s názvom DOLOMITES (1517-CL-0610) bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď Hb počas prvých 24 týždňov, vyšší v skupine s roxadustátom (89,5 %) v porovnaní s darbepoetínom alfa (78 %) (pozri Tabuľku 5).

Tabuľka 5. Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti Hb (NDD)

| Populácia | Pacienti NDD s CKD | | | |
|---|------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | Úprava hladiny Hb | | Úprava hladiny Hb | |
| | Súbor NDD (FAS) | | DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610 | |
| Cieľový ukazovateľ/ Parameter | Roxadustát n = 2 368 | Placebo n = 1 865 | Roxadustát n = 286 | Darbepoetín alfa n = 273 |
| Časť pacientov, ktorí dosiahli odpoveď Hb¹ | | | | |
| Pacienti reagujúci na liečbu, n (%) [95 % CI] | 1 899 (80,2) [78,5; 81,8] | 163 (8,7) [7,5; 10,1] | 256 (89,5) [85,4; 92,8] | 213 (78,0) [72,6; 82,8] |
| Rozdiel v podieloch [95 % CI] | 71,5 [69,40; 73,51] | | 11,51 [5,66; 17,36] | |
| Pomer pravdepodobnosti | 40,49 [33,01; 49,67] | | 2,48 [1,53; 4,04] | |
| Hodnota p | < 0,0001 | | ND | |
| Zmena hladiny Hb od východiskovej hodnoty (g/dl)² | | | | |
| Priemer (SD), východisková hodnota | 9,10 (0,74) | 9,10 (0,73) | 9,55 (0,76) | 9,54 (0,69) |
| Priemer (SD), CFB | 1,85 (1,07) | 0,17 (1,08) | 1,85 (1,08) | 1,84 (0,97) |

| Populácia | Pacienti NDD s CKD | | | |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Nastavenie | Úprava hladiny Hb | | Úprava hladiny Hb | |
| | Súbor NDD (FAS) | | DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610 | |
| Cieľový ukazovateľ/ Parameter | Roxadustát n = 2 368 | Placebo n = 1 865 | Roxadustát n = 286 | Darbepoetín alfa n = 273 |
| Priemer LS | 1,91 | 0,14 | 1,85 | 1,84 |
| Rozdiel priemeru LS [95 % CI] | 1,77 [1,69; 1,84] | | 0,02 [-0,13; 0,16] | |
| Hodnota p | < 0,0001 | | 0,844 | |

CFB: zmena oproti východiskovej hodnote; CI: interval spoľahlivosti; CKD: chronické ochorenie obličiek; FAS: analýza celého súboru; Hb: hemoglobín; LS: metóda najmenších štvorcov; ND: neuskutočnené; NDD: nezávislý od dialýzy; PPS: súbor podľa protokolu; SD: štandardná odchýlka.

¹Odpoveď Hb v období prvých 24 týždňov.

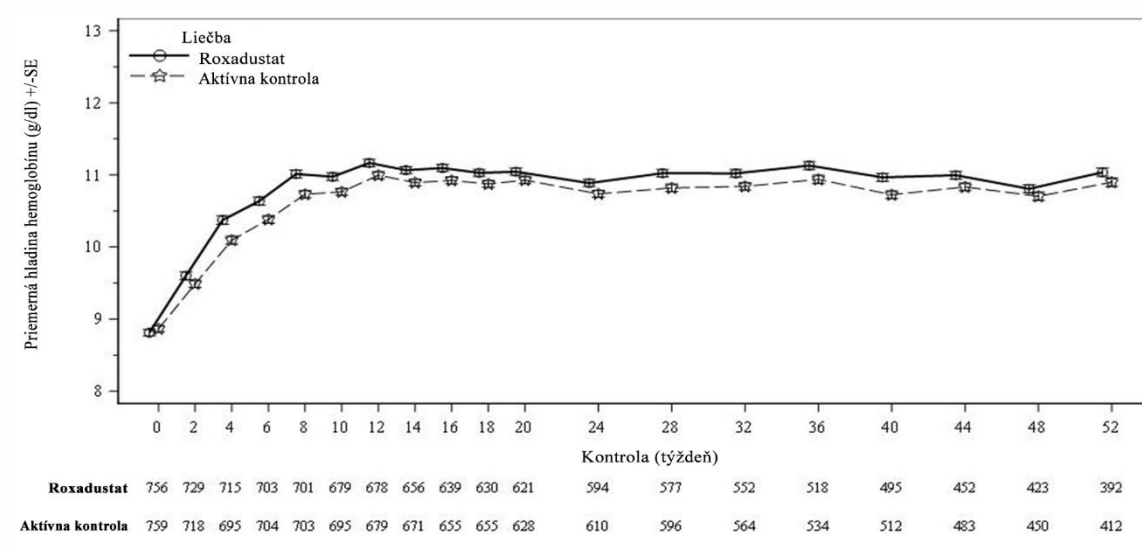
²Zmena hladiny Hb od východiskovej hodnoty do 28. – 36. týždňa.

Pacienti DD s CKD

Vývoj hladiny Hb počas liečby

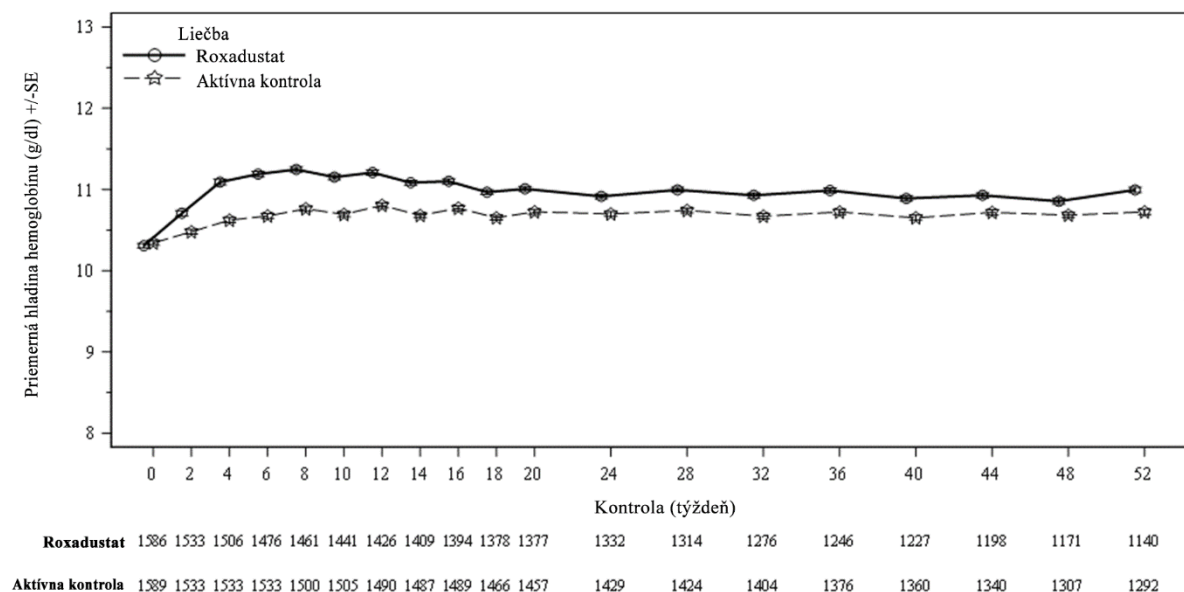
V klinických štúdiách bol roxadustát účinný pri dosahovaní a udržiavaní cieľovej hladiny Hb (10 – 12 g/dl) u pacientov s CKD na dialýze, bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu ESA (pozri Obrázok 2 a 3).

Obrázok 2. Priemerná (SE) hladina Hb do 52. týždňa (FAS); spojená skupina ID DD (úprava hladiny Hb)



DD: závislý od dialýzy; FAS: analýza celého súboru; Hb: hemoglobín; ID: incidentná; SE: štandardná chyba.

Obrázok 3. Priemerná (SE) hladina Hb (g/dl) v priebehu času do 52. týždňa (FAS); stabilná podskupina DD (prechod z ESA)



DD: závislý od dialýzy; ESA: látka stimulujúca erytropoézu; FAS: analýza celého súboru; Hb: hemoglobín; SE: štandardná chyba.

Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti Hb u pacientov DD s CKD

U pacientov DD, ktorí potrebovali liečbu anémie na úpravu hladiny Hb a pacientov, ktorí prešli z liečby ESA, bolo zaznamenané zvýšenie hladiny Hb v porovnaní s východiskovou hodnotou do 28. – 36. týždňa v skupine s roxadustátom; toto zvýšenie bolo porovnateľné so zvýšením pozorovaným v skupine s ESA a bolo vyššie ako vopred špecifikovaná hranica nepodradenosti $-0,75$ g/dl. Podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď Hb počas prvých 24 týždňov, bol podobný v skupinách s roxadustátom a ESA (pozri Tabuľku 6).

Tabuľka 6. Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti Hb (DD)

| Populácia | Pacienti DD | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Úprava hladiny Hb | | Prechod z ESA | |
| | Súbor ID DD (FAS/PPS) | | Stabilný súbor DD (PPS) | |
| Cieľový ukazovateľ/ Parameter | Roxadustát n = 756 | ESA n = 759 | Roxadustát n = 1 379 | ESA n = 1 417 |
| Zmena hladiny Hb od východiskovej hodnoty (g/dl) | | | | |
| Priemerná (SD) východisková hodnota | 8,77 (1,20) | 8,82 (1,20) | 10,32 (0,99) | 10,37 (0,99) |
| Priemer (SD) CFB | 2,37 (1,57) | 2,12 (1,46) | 0,65 (1,15) | 0,36 (1,23) |
| Priemer LS | 2,17 | 1,89 | 0,58 | 0,28 |
| Rozdiel priemeru LS [95 % CI] | 0,28 [0,110; 0,451] | | 0,30 [0,228; 0,373] | |
| Hodnota p | 0,0013 | | < 0,0001 | |
| Podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď Hb^{1,2} | | | | |
| Pacienti reagujúci na liečbu, n (%) [95 % CI] | 453 (59,9) [56,3; 63,4] | 452 (59,6) [56,0; 63,1] | 978 (70,9) [68,4; 73,3] | 959 (67,7) [65,2; 70,1] |
| Rozdiel v podieloch [95 % CI] | 0,3 [-4,5; 5,1] | | 2,7 [-0,7; 6,0] | |
| Pomer pravdepodobnosti [95 % CI] | ND | | ND | |
| Hodnota p | ND | | ND | |

CFB: zmena oproti východiskovej hodnote; CI: interval spoľahlivosti; CKD: chronické ochorenie obličiek; DD: závislý od dialýzy; ESA: látka stimulujúca erytropoézu; FAS: analýza celého súboru;

Hb: hemoglobín; ID: incidentná; LS: metóda najmenších štvorcov; ND: neuskutočené; PPS: súbor podľa protokolu; SD: štandardná odchýlka.

¹Hladina Hb v cieľovom rozpätí 10,0 – 12,0 g/dl počas 28. – 36. týždňa bez použitia záchranej terapie v období 6 týždňov pred a počas tohto 8-týždňového obdobia hodnotenia.

²Údaje v súbore ID DD boli analyzované iba pre 28. – 52. týždeň.

Záchranná terapia, transfúzia červených krviniek a intravenózne podanie železa

Účinky liečby roxadustátom na použitie záchranej terapie, transfúziu červených krviniek a intravenózne podanie železa sú uvedené v Tabuľke 7 (NDD) a Tabuľke 8 (DD). V klinických štúdiách roxadustát znížil hladinu hepcidínu (regulátor metabolizmu železa), znížil hladinu feritínu, zvýšil hladinu železa v sére, zatiaľ čo saturácia transferínu bola stabilná, všetky tieto ukazovatele boli posudzované v priebehu času ako indikátory stavu železa.

LDL cholesterol (low-density lipoprotein, lipoproteín s nízkou hustotou)

Účinky liečby roxadustátom na LDL cholesterol sú uvedené v Tabuľke 7 a Tabuľke 8. Bolo zaznamenané zníženie priemernej hodnoty hladín LDL a HDL cholesterolu (high density lipoprotein, lipoproteín s vysokou hustotou) u pacientov liečených roxadustátom v porovnaní s pacientmi užívajúcich placebo alebo pacientmi liečenými ESA. Účinok na LDL cholesterol bol výraznejší, viedol k zníženiu pomeru LDL/HDL a bol pozorovaný bez ohľadu na použitie statínov.

Tabuľka 7. Ostatné cieľové ukazovatele účinnosti: použitie záchranej terapie, mesačné intravenózne podanie železa a zmena LDL cholesterolu od východiskovej hodnoty (NDD)

| Populácia | Pacienti NDD s CKD | | | | | |
|---|-------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|--|--|
| Zásah | Úprava | | Úprava | | | |
| Cieľový ukazovateľ/Parameter | Súbor NDD (FAS) | | DOLOMITES (1517-CL-0610) | | | |
| | Roxadustát n = 2 368 | Placebo n = 1 865 | Roxadustát n = 322 | Darbepoetín alfa | | |
| Počet pacientov so záchrannou terapiou, n (%) [*] | 211 (8,9) | 580 (31,1) | ND | | | |
| RBC | 118 (5,0) | 240 (12,9) | | | | |
| IV železo | 50 (2,1) | 90 (4,8) | | | | |
| ESA | 48 (2,0) | 257 (13,8) | | | | |
| IR | 10,4 | 41,0 | | | | |
| Pomer rizík | 0,19 | | ND | | | |
| 95 % CI | 0,16; 0,23 | | | | | |
| Hodnota p | < 0,0001 | | | | | |
| Počet pacientov s IV železom, n (%) ² | ND | | 20 (6,2) | 37 (12,7) | | |
| IR | | | 9,9 | 21,2 | | |
| Pomer rizík | | | 0,45 | | | |
| 95 % CI | | | 0,26; 0,78 | | | |
| Hodnota p | | | 0,004 | | | |
| Zmena LDL cholesterolu od východiskovej hodnoty (mmol/l) do 12. – 28. týždňa³ | | | | | | |

| Populácia | Pacienti NDD s CKD | | | |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|
| Zásah | Úprava | | Úprava | |
| Cieľový ukazovateľ/Parameter | Súbor NDD (FAS) | | DOLOMITES (1517-CL-0610) | |
| | Roxadustát n = 2 368 | Placebo n = 1 865 | Roxadustát n = 322 | Darbepoetín alfa |
| Analýza použitím ANCOVA | | | | |
| Priemer LS | -0,446 | 0,066 | -0,356 | 0,047 |
| 95 % CI | -0,484; -0,409 | 0,017; 0,116 | -0,432; -0,280 | -0,033; 0,127 |
| Rozdiel priemeru LS (komparátor R) | -0,513 | | -0,403 | |
| 95 % CI | -0,573; -0,453 | | -0,510; -0,296 | |
| Hodnota p | < 0,0001 | | < 0,001 | |

Hodnoty p uvedené pre súbor NDD sú nominálne hodnoty p.

ANCOVA: analýza kovariancie; CI: interval spoľahlivosti; ESA: látka stimulujúca erytropoézu; FAS: analýza celého súboru; IR: miera výskytu (na 100 pacientorokov v riziku); IV: intravenózne; LDL: lipoproteín s nízkou hustotou; LS: metóda najmenších štvorcov; ND: neuskutočnené; NDD: nezávislý od dialýzy; R: roxadustát; RBC: červené krvinky;

¹Pre použitie záchranej terapie bola spojená skupina NDD analyzovaná do 52. týždňa.

²Počas 1. – 36. týždňa.

³Zmena LDL cholesterolu od východiskovej hodnoty sa posudzovala iba do 24. týždňa pre štúdiu OLYMPUS (D5740C00001).

Tabuľka 8. Ostatné cieľové ukazovatele účinnosti: použitie záchranej terapie, mesačné intravenózne podanie železa a zmena LDL cholesterolu od východiskovej hodnoty (DD)

| Populácia | Pacienti DD s CKD | | | |
|---|-----------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| Zásah | Úprava | | Prechod | |
| Cieľový ukazovateľ/ Parameter | Súbor ID DD (FAS) | | Stabilný súbor DD (FAS) | |
| | Roxadustát n = 756 | ESA n = 759 | Roxadustát n = 1 586 | ESA n = 1 589 |
| Priemerné množstvo IV železa počas 28. – 52. týždňa (mg)¹ | | | | |
| N | 606 | 621 | 1 414 | 1 486 |
| Priemer (SD) | 53,57 (143,097) | 70,22 (173,33) | 42,45 (229,80) | 61,99 (148,02) |
| Zmena LDL cholesterolu od východiskovej hodnoty (mmol/l) do 12. – 28. týždňa | | | | |
| Analýza použitím ANCOVA | | | | |
| Priemer LS | -0,610 | -0,157 | -0,408 | -0,035 |
| 95 % CI | -0,700; -0,520 | -0,245; -0,069 | -0,449; -0,368 | -0,074; 0,003 |
| Rozdiel priemeru LS (Komparátor R) | -0,453 | | -0,373 | |
| 95 % CI | -0,575; -0,331 | | -0,418; -0,328 | |
| Hodnota p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

Hodnoty p uvedené pre spojené skupiny ID DD a stabilnú DD sú nominálne hodnoty p.

ANCOVA: analýza kovariancie; CI: interval spoľahlivosti; CKD: chronické ochorenie obličiek; DD: závislý od dialýzy; ESA: látka stimulujúca erytropoézu; FAS: analýza celého súboru; ID: incidentná dialýza; IV: intravenózne; LDL: lipoproteín s nízkou hustotou; LS: metóda najmenších štvorcov; R: roxadustát.

¹Časové obdobie pre štúdiu PYRENEES (1517-CL-0613) bolo do 36. týždňa a časové obdobie pre štúdiu ROCKIES (D5740C0002) bolo od 36. týždňa do ukončenia štúdie.

V štúdií pacientov na dialýze SIERRAS (FGCL-4592-064) dostalo podstatne nižšie množstvo pacientov transfúziu červených krviniek počas liečby v skupine s roxadustátom v porovnaní so skupinou na EPO-alfa (12,5 % oproti 21,1 %); v štúdií ROCKIES (D5740C00002) nebolo číselné zníženie štatisticky významné (9,8 % oproti 13,2 %).

Výsledky hlásené pacientmi, ktorí neboli na dialýze

V štúdií DOLOMITES (1517-CL-0610) bola stanovená nepodradenosť roxadustátu voči darbepoetínu, čo sa týka SF-36 PF a SF-36 VT.

Výsledky hlásené pacientmi, ktorí boli na dialýze

V štúdií PYRENEES (1517-CL-0613) bola stanovená nepodradenosť roxadustátu voči ESA, čo sa týka zmien SF-36 PF a SF-36 VT od východiskovej hodnoty do 12. až 28. týždňa.

Klinická bezpečnosť

Metaanalýza spojených, posudzovaných kardiovaskulárnych udalostí

Metaanalýza posudzovaných závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (major adverse cardiovascular events, MACE; kombinácia všetkých príčin úmrtnosti [all-cause mortality, ACM], infarktu myokardu, mozgovej príhody) a MACE+ (kombinácia ACM, infarktu myokardu, mozgovej príhody a hospitalizácie z dôvodu nestabilnej anginy pectoris alebo kongestívneho zlyhávania srdca) z programu štúdie fázy 3 sa uskutočnila u 8 984 pacientov.

Výsledky MACE, MACE+ a ACM sú uvedené pre tri súbory údajov použitím spojeného pomeru rizík (HR) a jeho 95 % intervalu spoľahlivosti (CI). Týmito tromi súbormi údajov sú:

- Spojený súbor údajov placebom kontrolovanej úpravy hladiny Hb u pacientov NDD [vrátane pacientov zo štúdií OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) a ALPS (1517-CL-0608); pozri Tabuľku 4]
- Spojený súbor údajov ESA kontrolovanej úpravy hladiny Hb u pacientov NDD a ID-DD [vrátane pacientov zo štúdií DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) a pacientov ID-DD zo štúdií SIERRAS (FGCL-4592-064) a ROCKIES (D5740C00002); pozri Tabuľku 4]
- Spojený súbor údajov ESA kontrolovaného prechodu z ESA u stabilných pacientov DD [vrátane pacientov zo štúdie PYRENEES (1517-CL-0613) a stabilných pacientov DD zo štúdií ROCKIES (D5740C00002) a SIERRAS (FGCL-4592-064); pozri Tabuľku 4]

MACE, MACE+ a ACM v placebom kontrolovanom súbore s úpravou hladiny Hb u pacientov s CKD, ktorí nie sú závislí od dialýzy

U pacientov NDD zahŕňali analýzy MACE, MACE+ a ACM analýz počas liečby všetky údaje od začiatku skúšanej liečby až do 28 dní od ukončenia sledovania liečby. Pri analýzach počas liečby sa použil Coxov model nepriamo vážený pre pravdepodobnosť cenzúry (metóda IPCW), ktorého cieľom je opraviť rozdiely doby sledovania medzi roxadustátom a placebom vrátane identifikovaných prispievajúcich faktorov k zvýšenému riziku a predčasnému ukončeniu liečby, najmä činiteľov pre odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) a Hb na začiatku liečby a v priebehu času. Možnosť prítomnosti zvyškového skreslenia pri tomto modeli zostáva neistá. Hodnoty HR pre analýzy počas liečby boli 1,26; 1,17 a 1,16 (pozri Tabuľku 9). Súčasťou analýz ITT boli všetky údaje od začiatku liečby v štúdií až do konca sledovania bezpečnosti po ukončení liečby. Analýza ITT bola zahrnutá s cieľom poukázať na nevyváženosť rozdelenia rizika v prospech placeba v analýze vykonanej počas liečby, analýzy ITT však vo všeobecnosti ukazujú zoslabenie účinku liečby skúšaného lieku a v týchto analýzach ITT nie je možné úplne vylúčiť skreslenie, najmä keď po ukončení skúšanej liečby bola nasadená záchranná liečba ESA. Hodnoty HR boli 1,10; 1,07 a 1,08 s hornými limitmi 95 % CI 1,27; 1,21 a 1,26; v tomto poradí.

Tabuľka 9. Bezpečnosť a úmrtnosť CV v placebom kontrolovanom súbore pacientov NDD s úpravou hladiny Hb

| | MACE | | MACE+ | | ACM | |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| | Roxadustát n = 2 386 | Placebo n = 1 884 | Roxadustát n = 2 386 | Placebo n = 1 884 | Roxadustát n = 2 386 | Placebo n = 1 88 |
| Počas liečby | | | | | | |
| Počet pacientov s udalosťami (%) | 344 (14,4) | 166 (8,8) | 448 (18,8) | 242 (12,8) | 260 (10,9) | 122 (6,5) |
| FAIR | 8,7 | 6,8 | 11,6 | 10,1 | 6,4 | 5,0 |
| HR (95 % CI) | 1,26 (1,02; 1,55) | | 1,17 (0,99; 1,40) | | 1,16 (0,90; 1,50) | |
| ITT | | | | | | |
| Počet pacientov s udalosťami (%) | 480 (20,1) | 350 (18,6) | 578 (24,2) | 432 (22,9) | 400 (16,8) | 301 (16) |
| FAIR | 10,6 | 10,3 | 13,2 | 13,2 | 8,3 | 8,1 |
| HR (95 % CI) | 1,10 (0,96; 1,27) | | 1,07 (0,94; 1,21) | | 1,08 (0,93; 1,26) | |

ACM: všetky príčiny úmrtnosti (z ang. all-cause mortality); ACM je kombináciou MACE/MACE+; CI: interval spoľahlivosti; FAIR: miera výskytu upravená podľa následného sledovania (počet pacientov s udalosťou/100 pacientorokov); HR: pomer rizík; ITT: všetci randomizovaní pacienti; MACE: závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (smrť, nefatálny infarkt myokardu a/mozgová príhoda); MACE+: závažná nežiaduca kardiovaskulárna udalosť vrátane hospitalizácií z dôvodu nestabilnej anginy pectoris a/alebo kongestívneho zlyhávania srdca.

MACE, MACE+ a ACM v ESA kontrolovanom súbore s úpravou hladiny Hb u pacientov, ktorí nie sú závislí od dialýzy, a pacientov s CKD závislých od incidentnej dialýzy

V skupine pacientov NDD a ID-DD s úpravou hladiny Hb boli východiskové charakteristiky a miery ukončenia liečby porovnateľné medzi pacientmi v spojenej skupine užívajúcej roxadustát a spojenej skupine užívajúcej ESA. Analýza MACE, MACE+ a ACM pozorovaných pri liečbe ukázala hodnoty HR 0,79; 0,78, resp. 0,78 s hornými limitmi 95 % CI 1,02; 0,98; resp. 1,05 (pozri Tabuľku 10). Analýzy počas liečby podporujú tvrdenie, že neexistujú dôkazy zvýšeného rizika kardiovaskulárnej bezpečnosti alebo úmrtnosti pri užívaní roxadustátu v porovnaní s ESA u pacientov s CKD vyžadujúcich úpravu hladiny Hb.

Tabuľka 10. Bezpečnosť a úmrtnosť CV v ESA kontrolovanej skupine s úpravou hladiny Hb

| | MACE | | MACE+ | | ACM | |
|----------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| | Roxadustát n = 1 083 | ESA n = 1 059 | Roxadustát n = 1 083 | ESA n = 1 059 | Roxadustát n = 1 083 | ESA n = 1 059 |
| Počas liečby | | | | | | |
| Počet pacientov s udalosťami (%) | 105 (9,7) | 136 (12,8) | 134 (12,4) | 171 (16,1) | 74 (6,8) | 99 (9,3) |
| IR | 6,5 | 8,2 | 8,3 | 10,3 | 4,6 | 6,0 |
| HR (95 % CI) | 0,79 (0,61; 1,02) | | 0,78 (0,62; 0,98) | | 0,78 (0,57; 1,05) | |

ACM: všetky príčiny úmrtnosti; ACM je kombináciou MACE/MACE+; CI: interval spoľahlivosti; ESA: látka stimulujúca erythropoézu; HR: pomer rizík; IR: miera výskytu (počet pacientov s udalosťou/100 pacientorokov); MACE: závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (smrť, nefatálny infarkt myokardu a/alebo mozgová príhoda); MACE+: závažná nežiaduca kardiovaskulárna udalosť vrátane hospitalizácií z dôvodu nestabilnej anginy pectoris a/alebo kongestívneho zlyhávania srdca.

MACE, MACE+ a ACM v ESA kontrolovanej skupine s prechodom z ESA u stabilných pacientov s CKD, ktorí sú závislí od dialýzy

U stabilných DD pacientov prechádzajúcich z liečby ESA výsledky analýzy MACE, MACE+ a ACM pozorované pri liečbe ukázali hodnoty HR 1,18; 1,03; resp. 1,23 s hornými limitmi spoľahlivosti 95 % pre HR na úrovni 1,38; 1,19; resp. 1,49 (pozri Tabuľku 11). Výsledky uvedené v Tabuľke 11 sa majú vysvetľovať opatrne, keďže pacienti užívajúci roxadustát prešli z liečby ESA na začiatku štúdie

a vplyv inherentného rizika pri prechode na akúkoľvek inú liečbu v porovnaní so zotrvaním na liečbe so stabilizovanou hladinou Hb môže ovplyvniť pozorované výsledky, a preto nie je možné spoľahlivo stanoviť porovnanie odhadov účinku liečby.

Tabuľka 11. Bezpečnosť a úmrtnosť CV v ESA kontrolovanej skupine s prechodom z ESA u stabilných pacientov DD

| | MACE | | MACE+ | | ACM | |
|----------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| | Roxadustát n = 1 594 | ESA n = 1 594 | Roxadustát n = 1 594 | ESA n = 1 594 | Roxadustát n = 1 594 | ESA n = 1 594 |
| Počas liečby | | | | | | |
| Počet pacientov s udalosťami (%) | 297 (18,6) | 301 (18,9) | 357 (22,4) | 403 (25,3) | 212 (13,3) | 207 (13,0) |
| IR | 10,4 | 9,2 | 12,5 | 12,3 | 7,4 | 6,3 |
| HR (95 % CI) | 1,18 (1,00; 1,38) | | 1,03 (0,90; 1,19) | | 1,23 (1,02; 1,49) | |

ACM: všetky príčiny úmrtnosti; ACM je kombináciou MACE/MACE+; CI: interval spoľahlivosti; ESA: látka stimulujúca erythropoézu; HR: pomer rizík; IR: miera výskytu (počet pacientov s udalosťou/100 pacientorokov); MACE: závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (smrť, nefatálny infarkt myokardu a/mozgová príhoda); MACE+: závažná nežiaduca kardiovaskulárna udalosť vrátane hospitalizácií z dôvodu nestabilnej anginy pectoris a/alebo kongestívneho zlyhávania srdca.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia roxadustátu v plazme (plocha pod krivkou koncentrácie lieku v plazme v priebehu času [AUC] a maximálne koncentrácie v plazme [C_{max}]) je úmerná dávke v rámci odporúčaného rozsahu terapeutickú dávku. Pri dávkovacom režime trikrát týždenne sa dosiahnu ustálené koncentrácie roxadustátu v plazme do jedného týždňa (3 dávky) s minimálnou akumuláciou. Farmakokinetika roxadustátu sa v priebehu času nemení.

Absorpcia

Maximálne koncentrácie v plazme (C_{max}) sa zvyčajne dosiahnu v priebehu 2 hodín po podaní dávky nalačno.

Podanie roxadustátu s jedlom znížilo koncentráciu C_{max} o 25 %, nemalo však vplyv na AUC v porovnaní so stavom nalačno. Roxadustát sa preto môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Roxadustát sa vo veľkej miere viaže na ľudské proteíny v plazme (približne 99 %), prevažne na albumín. Pomer roxadustátu v krvi a v plazme je 0,6. Zdanlivý objem distribúcie v rovnovážnom stave je 24 l.

Biotransformácia

Na základe údajov *in vitro* je roxadustát substrátom pre enzýmy CYP2C8 a UGT1A9 aj pre BCRP, OATP1B1, OAT1 a OAT3. Roxadustát nie je substrátom pre OATP1B3 alebo proteín P-gp. Roxadustát sa primárne metabolizuje na hydroxyroxadustát a roxadustát-O-glukuronid. Nezmenený roxadustát bol hlavnou cirkulujúcou zložkou v ľudskej plazme, žiadny z detekovateľných metabolitov v ľudskej plazme nepredstavoval viac ako 10 % celkovej expozície materiálu súvisiacemu s liekom a neboli pozorované žiadne metabolity špecifické pre ľudí.

Eliminácia

Priemerný účinný polčas ($t_{1/2}$) roxadustátu je približne 15 hodín u pacientov s CKD. Zdanlivý celkový telesný klírens (CL/F) roxadustátu je 1,1 l/h u pacientov s CKD, ktorí nie sú na dialýze, a 1,4 l/h u pacientov s CKD na dialýze. Roxadustát a jeho metabolity nie sú významne odstránené hemodialýzou.

Keď bol rádioaktívne označený roxadustát podaný perorálne zdravým osobám, priemerná eliminácia rádioaktivity bola 96 % (50 % v stolici, 46 % v moči). V stolici sa 28 % dávky vylúčilo ako nezmenený roxadustát. Menej ako 2 % dávky sa vylúčili v moči ako nezmenený roxadustát.

Špecifické populácie

Účinky veku, pohlavia, telesnej hmotnosti a rasy

Neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike roxadustátu na základe veku (≥ 18 rokov), pohlavia, rasy, telesnej hmotnosti, funkcie obličiek (eGFR) alebo stavu dialýzy u dospelých pacientov s anémiou spôsobenou CKD.

Hemodialýza

U pacientov s CKD závislých od dialýzy neboli pozorované žiadne výrazné rozdiely hodnôt farmakokinetických parametrov pri podaní roxadustátu 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po hemodialýze. Dialýza je zanedbateľná cesta celkového klírensu roxadustátu.

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej dávky 100 mg roxadustátu bola priemerná AUC o 23 % vyššia a priemerná koncentrácia C_{max} bola o 16 % nižšia u osôb s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) a normálnou funkciou obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene a obličiek. U osôb so strednou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) a normálnou funkciou obličiek sa prejavilo zvýšenie AUC_{inf} neviazaného roxadustátu (+70 %) v porovnaní so zdravými osobami.

Farmakokinetika roxadustátu u osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) nebola študovaná.

Liekové interakcie

Na základe údajov *in vitro* je roxadustát inhibítorom CYP2C8, BCRP, OATP1B1 a OAT3 (pozri časť 4.5). Farmakokinetika rosiglitazónu (mierne citlivý substrát CYP2C8) nebola ovplyvnená súbežným podávaním roxadustátu. Roxadustát môže byť inhibítorom UGT1A1 v črevách, ale nie v pečeni. Roxadustát nevykázal žiadnu inhibíciu iných metabolizujúcich CYP enzýmov alebo prenášačov ani indukciu enzýmov CYP v klinicky významných koncentráciách. Neexistuje žiadny klinicky významný účinok perorálne podávaného aktívneho uhlia alebo omeprazolu na farmakokinetiku roxadustátu. Klopidoogrel nemá žiadny účinok na expozíciu roxadustátu u pacientov s CKD.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanej dávke

V 26-týždňovej štúdií s prerušovanou opakovanou dávkou roxadustátu potkanom druhu Sprague-Dawley alebo Fisher vo výške približne 4- až 6-násobku celkovej AUC pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) boli výsledkom histopatologické nálezy vrátane valvulopatií aortálnych a atrioventrikulárnych chlopní (A-V). Tieto zistenia boli prítomné u zvierat, ktoré v čase ukončenia štúdie žili, ako aj u zvierat, ktorých účasť sa ukončila predčasne z dôvodu uhynutia. Tieto zistenia navyše neboli úplne zvrátané, keďže boli prítomné aj u zvierat na konci 30-dňového obdobia zotavenia.

V štúdiách toxicity s opakovanými dávkami so zdravými zvieratami bol pozorovaný nadmerný farmakologický účinok, ktorý mal za následok nadmernú erytropoézu.

U potkanov boli zaznamenané hematologické zmeny, ako napr. zníženia počtu cirkulujúcich trombocytov a zvýšenia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času a protrombínového času, od približne 2-násobku hodnôt celkovej AUC pri MRHD. Tromby boli zaznamenané v kostnej dreni (systémové expozície vo výške približne 7-násobku celkovej AUC pri MRHD u potkanov), obličkách (systémové expozície vo výške približne 5- až 6-násobku celkovej AUC pri MRHD u potkanov), pľúcach (systémové expozície približne vo výške 8-násobku celkovej AUC pri MRHD u potkanov a 2-násobku celkovej AUC pri MRHD u makakov dlhochvostých) a v srdci (systémové expozície vo výške približne 4- až 6-násobku celkovej AUC pri MRHD u potkanov).

Bezpečnosť mozgu

V 26-týždňovej štúdií s prerušovanou opakovanou dávkou u potkanov druhu Sprague-Dawley pri približne 6-násobku celkovej AUC pri MRHD sa u jedného zvierat'a vyskytli histologické nálezy mozgovej nekrózy a gliózy. U potkanov druhu Fisher, liečených rovnakú dobu, bola zaznamenaná nekróza mozgu/hipokampu celkovo u štyroch zvierat pri približne 3- až 5-násobku celkovej AUC pri MRHD.

U makakov dlhochvostých, ktorým bol prerušovane podávaný roxadustát v období 22 alebo 52 týždňov, sa nevyskytli podobné zistenia pri systémových expozíciách až do približne 2-násobku celkovej AUC pri MRHD.

Karcinogenita a mutagenita

Roxadustát bol negatívny v *in vitro* Amesovom teste mutagenity, *in vitro* teste chromozómových aberácií v lymfocytoch ľudskej periférnej krvi a *in vivo* mikronukleovom teste u myši s dávkou vo výške 40-násobku MRHD na základe ekvivalentnej dávky pre ľudí.

V štúdiách karcinogenity na myšiach a potkanoch bol zvieratám podaný roxadustát s klinickým režimom dávkovania trikrát týždenne. Z dôvodu rýchleho klirensu roxadustátu u hlodavcov neboli systémové expozície počas obdobia podávania kontinuálne. Z toho dôvodu môžu byť možné mimocieľové karcinogénne účinky podcenené.

V 2-ročnej štúdií karcinogenity na myšiach boli zaznamenané významné zvýšenia výskytu pľúcneho bronchoalveolárneho karcinómu v skupinách, kde bola podávaná nízka a vysoká dávka (systémové expozície vo výške približne 1-násobku a približne 3-násobku celkovej AUC pri MRHD). U samíc v skupine s vysokou dávkou bol pozorovaný významný nárast výskytu podkožného fibrosarkómu (systémové expozície vo výške približne 3-násobku celkovej AUC pri MRHD).

V 2-ročnej štúdií karcinogenity na potkanoch bolo zaznamenané významné zvýšenie výskytu adenómu mliečnych žliaz v skupine, kde bola podávaná stredne vysoká dávka (systémová expozícia vo výške menej ako 1-násobku celkovej AUC pri MRHD). Toto zistenie však nemalo súvislosť s dávkou a výskyt tohto typu tumoru bol nižší v testovanej skupine, kde bola podávaná najvyššia dávka (systémová expozícia vo výške približne 2-násobku celkovej AUC pri MRDH), preto sa nepovažovalo za súvisiace s predmetom testovania.

Podobné zistenia zo štúdií karcinogenity u myši a potkanov neboli pozorované v klinických štúdiách.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Roxadustát nemal žiadne účinky na párenie ani fertilitu liečených samcov alebo samíc potkanov, ktorým bola podávaná dávka vo výške približne 4-násobku ľudskej expozície pri MRHD. Na úrovni hladiny, pri ktorej nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok (NOAEL), sa však u samcov potkanov vyskytli poklesy hmotnosti nadsemenníkov a semenných mechúrikov (s tekutinou) bez účinkov na fertilitu samca. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný žiadny účinok (NOAEL), pre zistenia týkajúce sa akéhokoľvek samčieho reprodukčného orgánu, bola 1,6-násobok MRHD. U samíc potkanov sa zistili zvýšenia počtu neživých embryí a postimplantačné straty pri tejto úrovni dávky v porovnaní s kontrolnými zvieratami.

Výsledky zo štúdií reprodukčnej a vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch preukázali zníženie priemernej telesnej hmotnosti plodu alebo mláďat'a, priemerné zvýšenie placentárnej hmotnosti, potrat a úmrtnosť mláďat.

U gravidných potkanov druhu Sprague-Dawley, ktorým bol podávaný roxadustát denne od implantácie až do uzatvorenia tvrdého podnebia (7. – 17. gestačný deň), sa vyskytol pokles telesnej hmotnosti plodu a zvýšené zmeny skeletu pri výške približne 6-násobku celkovej AUC pri MRHD. Roxadustát nemal žiadny účinok na prežitie plodu po implantácii.

Gravidným novozélandským králikom bol podávaný roxadustát denne od 7. do 19. gestačného dňa a v 29. gestačný deň bol vykonaný cisársky rez. Podávanie roxadustátu pri systémových expozíciách až do výšky približne 3-násobku celkovej AUC pri MRHD neukázalo žiadne zistenia na embryu alebo plode. Jedna samica však potratila pri dávke vo výške približne 1-násobku celkovej AUC pri MRHD a 2 samice potratili pri dávke vo výške približne 3-násobku celkovej AUC pri MRHD, samice, ktoré potratili, boli vychudnuté.

V štúdiu prenatálneho/postnatálneho vývoja u potkanov druhu Sprague-Dawley bol tehotným samicami podávaný roxadustát denne od 7. gestačného dňa do 20. dňa laktácie. Počas obdobia laktácie sa u mláďat od samic, ktorým bol podávaný roxadustát vo výške približne 2-násobku celkovej koncentrácie C_{max} pri MRHD, vyskytla vysoká mortalita počas obdobia pred odstavením a pri odstavení boli utratené. U mláďat od samic, ktorým bol podávaný roxadustát v dávkach vedúcich k systémovej expozícii vo výške približne 3-násobku ľudskej expozície pri MRHD, sa vyskytlo významné zníženie 21-dňového prežitia po pôrode (laktálny index) v porovnaní s mláďatami z kontrolných vrhov.

V tzv. cross-fostering štúdiu (v ktorej sa odobrli mláďatá vlastným matkám) boli najvýraznejšie účinky na životaschopnosť mláďat potkanov zaznamenané u mláďat vystavených roxadustátu iba postnatálne. Životaschopnosť mláďat vystavených roxadustátu do pôrodu bola nižšia ako u mláďat, ktoré neboli roxadustátu vystavené.

V štúdiu cross-fostering, v ktorej mláďatá potkanov nevystavených roxadustátu boli adoptované samicami, ktorým bol podaný roxadustát (ekvivalent ľudskej dávky vo výške približne 2-násobku MRHD), bol roxadustát prítomný v plazme mláďat, čo naznačuje prenos lieku mliekom. V mlieku týchto samic bol prítomný roxadustát. U mláďat, ktoré boli vystavené mlieku, v ktorom bol prítomný roxadustát, bola nižšia miera prežitia (85,1 %) v porovnaní s mláďatami samic, ktorým nebol roxadustát podaný, ktoré boli adoptované samicami, ktorým nebol roxadustát podaný (miera prežitia 98,5 %). Priemerná telesná hmotnosť prežívajúcich mláďat vystavených roxadustátu počas obdobia laktácie bola tiež nižšia ako u kontrolných mláďat (žiadna expozícia *in utero* – žiadna expozícia v mlieku).

Kardiovaskulárna bezpečnosť

Farmakologická štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti ukázala zvýšenie srdcovej frekvencie po jednorazovom podaní 100 mg/kg roxadustátu opiciam. Nebol pozorovaný žiadny účinok na hERG alebo EKG. Doplnkové farmakologické štúdie bezpečnosti u potkanov ukázali, že roxadustát znížil celkovú periférnu rezistenciu po reflexnom zvýšení srdcovej frekvencie od výšky približne 6-násobku expozície pri MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460 (i))
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
povidón (E1201)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
mastenec (E553b)
makrogol (E1521)
červeň Allura AC, hliníkový lak (E129)
oxid titaničitý (E171)
lecitín (sójový) (E322)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/hliníkový perforovaný blister s jednotlivými dávkami v škatuľkách.
Veľkosti balenia: 12 x 1 a 36 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

12 x 1 filmom obalených tabliet
EU/1/21/1574/001 – 005

36 x 1 filmom obalených tabliet
EU/1/21/1574/006 – 010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. augusta 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 20 mg filmom obalené tablety
roxadustát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 20 mg roxadustátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, stopové množstvo sójového lecitínu a hliníkového laku červene Allura AC (E129).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

12 x 1 filmom obalených tabliet
36 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety nežujte, nelámate ani nedrvte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1574/001 12 filmom obalených tabliet
EU/1/21/1574/006 36 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

evrenzo 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 20 mg tablety
roxadustát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 50 mg filmom obalené tablety
roxadustát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg roxadustátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, stopové množstvo sójového lecitínu a hliníkového laku červene Allura AC (E129).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

12 x 1 filmom obalených tabliet
36 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety nežujte, nelámate ani nedrvte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1574/002 12 filmom obalených tabliet
EU/1/21/1574/007 36 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

evrenzo 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 50 mg tablety
roxadustát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Astellas

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 70 mg filmom obalené tablety
roxadustát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 70 mg roxadustátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, stopové množstvo sójového lecitínu a hliníkového laku červene Allura AC (E129).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

12 x 1 filmom obalených tabliet
36 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety nežujte, nelámate ani nedrvte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1574/003 12 filmom obalených tabliet
EU/1/21/1574/008 36 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

evrenzo 70 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 70 mg tablety
roxadustát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Astellas

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 100 mg filmom obalené tablety
roxadustát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg roxadustátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, stopové množstvo sójového lecitínu a hliníkového laku červene Allura AC (E129).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

12 x 1 filmom obalených tabliet
36 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety nežujte, nelámate ani nedrvte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1574/004 12 filmom obalených tabliet
EU/1/21/1574/009 36 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

evrenzo 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 100 mg tablety
roxadustát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 150 mg filmom obalené tablety
roxadustát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg roxadustátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, stopové množstvo sójového lecitínu a hliníkového laku červene Allura AC (E129).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

12 x 1 filmom obalených tabliet
36 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety nežujte, nelámate ani nedrvte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1574/005 12 filmom obalených tabliet
EU/1/21/1574/010 36 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

evrenzo 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Evrenzo 150 mg tablety
roxadustát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Evrenzo 20 mg filmom obalené tablety
Evrenzo 50 mg filmom obalené tablety
Evrenzo 70 mg filmom obalené tablety
Evrenzo 100 mg filmom obalené tablety
Evrenzo 150 mg filmom obalené tablety
roxadustát

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Evrenzo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Evrenzo
3. Ako užívať Evrenzo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Evrenzo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Evrenzo a na čo sa používa

Čo je Evrenzo

Evrenzo je liek, ktorý zvyšuje počet červených krviniek a hladinu hemoglobínu vo vašej krvi. Obsahuje liečivo roxadustát.

Na čo sa Evrenzo používa

Evrenzo sa používa na liečbu dospelých so symptomatickou anémiou, ktorá sa vyskytuje u pacientov s chronickým ochorením obličiek. Anémia je stav, keď máte príliš málo červených krviniek a príliš nízku hladinu hemoglobínu. Preto vaše telo nemusí mať dostatočný prísun kyslíka. Anémia môže spôsobovať príznaky, ako napr. únava, slabosť alebo dýchavičnosť.

Ako Evrenzo funguje

Roxadustát, liečivo lieku Evrenzo, zvyšuje hladinu HIF, čo je látka v tele, ktorá zvyšuje produkciu červených krviniek, keď sú hladiny kyslíka nízke. Zvýšením hladín HIF liek zvyšuje produkciu červených krviniek a hladiny hemoglobínu (proteín prenášajúci kyslík v červených krvinkách). Tým sa zlepšuje prísun kyslíka do vášho tela, čo môže zmierniť vaše príznaky anémie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Evrenzo

Neužívajte Evrenzo

- ak ste alergický na arašidy alebo sóju, nepoužívajte tento liek. Evrenzo obsahuje sójový lecitín.
- ak ste alergický na roxadustát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste viac ako 6 mesiacov tehotná. (je tiež lepšie vyhnúť sa užívaniu tohto lieku na začiatku tehotenstva – pozrite si časť o tehotenstve).
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Evrenzo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte epilepsiu alebo ak ste niekedy mali kŕče alebo záchvaty kŕčov,
- ak máte prejavy a príznaky infekcie, ktoré môžu zahŕňať horúčku, potenie alebo triašku, bolesť v krku, výtok z nosa, dýchavičnosť, pocit slabosti, zmätenosť, kašeľ, vracanie, hnačku alebo bolesť žalúdka, pocit pálenia pri močení, začervenanie alebo bolestivú kožu alebo vrede na tele,
- ak máte poruchu funkcie pečene.

Chronické ochorenie obličiek a anémia môžu zvýšiť riziko srdcovocievnych udalostí a smrti. Kontrolovanie vašej anémie je dôležité. Váš lekár bude sledovať vaše hladiny hemoglobínu a zväži váš režim liečby, pretože liečba anémie a zmeny medzi liečbami anémie môžu mať negatívny dopad na zdravie vášho srdcovocievneho systému.

Ihneď sa obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak sa u vás vyskytnú krvné zrazeniny:
 - v žilách na nohách (hlboká žilová trombóza alebo DVT), ktorej prejavy môžu zahŕňať bolesť a/alebo opuch nôh, kŕče alebo pocit tepla v postihnutej nohe,
 - v pľúcach (pľúcna embólia alebo PE), ktorej prejavy môžu zahŕňať náhlu dýchavičnosť, bolesť v hrudi (väčšinou horšia pri dýchaní), pocit úzkosti, závraty, točenie hlavy alebo mdloby, prudké búšenie srdca, kašľanie (niekedy s vykašliavaním krvi),
 - v mieste prístupu pre hemodialýzu (trombóza v mieste cievneho prístupu alebo VAT), ktorá zabráňuje fungovaniu cievneho prístupu. Prejavy môžu zahŕňať opuch, začervenanie, stvrdnutie alebo zhrubnutie kože okolo prístupu, presakovanie v mieste prístupu, pocit necitlivosti vibrácií (napätie) nad miestom prístupu.
- ak máte záchvat (kŕč alebo záchvat kŕčov) alebo možné varovné prejavy, že sa môže vyskytnúť záchvat, ako napr. bolesť hlavy, podráždenosť, strach, zmätenosť alebo neobvyklé pocity,
- ak máte prejavy a príznaky infekcie, ktoré zahŕňajú horúčku, potenie alebo triašku, bolesť v krku, výtok z nosa, dýchavičnosť, pocit slabosti alebo mdlôb, zmätenosť, kašeľ, vracanie, hnačku alebo bolesť žalúdka, pocit pálenia pri močení, začervenanie alebo bolestivú kožu alebo vrede na tele.

Nesprávne použitie môže spôsobiť zvýšenie počtu krviniek a z toho vyplývajúce zhutnutie krvi. To môže spôsobiť život ohrozujúce problémy so srdcom alebo cievami.

Deti a dospelí

Nepodávajte Evrenzo deťom a dospelým mladším ako 18 rokov, pretože nie je k dispozícii dostatočné množstvo informácií o jeho použití v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Evrenzo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Evrenzo môže ovplyvniť spôsob, akým tieto lieky účinkujú alebo tieto lieky môžu ovplyvniť fungovanie lieku Evrenzo.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika najmä ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ktorúkoľvek z nasledujúcich liekov:

- lieky na zníženie hladín fosfátov vo vašej krvi (nazývané látky viažuce fosfáty) alebo iné lieky alebo výživové doplnky, ktoré obsahujú vápnik, železo, horčík alebo hliník (nazývané

- multivalentné katióny), ako napríklad sevelamérium-karbonát alebo octan vápenatý. Liek Evrenzo musíte užiť minimálne 1 hodinu po užití týchto liekov alebo výživových doplnkov. V opačnom prípade nedôjde k riadnej absorpcii roxadustátu vo vašom tele,
- liek na liečbu dny s názvom probenecid,
 - lieky používané na zníženie hladiny cholesterolu, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo rosuvastatín (tiež nazývané „statíny“) alebo gemfibrozil,
 - iné lieky používané na liečbu anémie, ako napr. látky stimulujúce erythropoézu (erythropoiesis-stimulating agents, ESA).

Ak normálne užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, váš lekár ich môže zmeniť a predpísať vám počas liečby liekom Evrenzo iný liek.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom.

Evrenzo môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Evrenzo sa neodporúča počas prvých 6 mesiacov tehotenstva a nesmie sa užívať v posledných 3 mesiacoch tehotenstva. Ženy v reprodukčnom veku, ktoré užívajú Evrenzo, majú počas liečby liekom Evrenzo a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke lieku Evrenzo používať účinnú formu antikoncepcie. Ak používate hormonálnu antikoncepciu, musíte používať aj bariérovú metódu antikoncepcie, ako napr. kondóm alebo pesar.

Ak sa liečite liekom Evrenzo, nedojčíte. Nie je známe, či Evrenzo prestupuje do materského mlieka a či môže poškodiť vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako vedľajší účinok sa môžu vyskytnúť záchvaty (pozri časť 4).

Evrenzo obsahuje laktózu, sójový lecitín a hliníkový lak červene Allura AC

Evrenzo obsahuje cukor (laktózu), stopové množstvá arašidov a sóje (sójový lecitín) a azofarbivo (hliníkový lak červene Allura AC). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ste alergický na arašidy, sóju alebo azofarbivá, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Evrenzo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám povie, akú dávku lieku Evrenzo máte užívať.

Váš lekár bude pravidelne kontrolovať vaše hladiny hemoglobínu a na ich základe bude zvyšovať alebo znižovať vašu dávku.

Evrenzo sa užíva perorálne (ústami) vo forme tabliet.

Užívanie lieku Evrenzo

- Užívajte dávku lieku Evrenzo trikrát týždenne, ak vám váš lekár neurčí inak
- Nikdy neužívajte Evrenzo v dvoch po sebe nasledujúcich dňoch
- Evrenzo užívajte v rovnaké tri dni každý týždeň
- Evrenzo sa môže užívať s jedlom alebo medzi jedlami
- Tablety prehltajte celé
- Tablety nežujte, nelámate ani nedrvtte

Liek Evrenzo užívajte minimálne 1 hodinu po užití liekov na zníženie hladín fosfátov vo vašej krvi (nazývané látky viažuce fosfáty) alebo iné lieky alebo výživové doplnky, ktoré obsahujú vápnik, železo, horčík alebo hliník (nazývané multivalentné katióny).

Harmonogram dávkovania

Harmonogram dávkovania 3-krát týždenne

Evrenzo sa dodáva v blistrovom balení, ktoré obsahuje množstvo lieku na 4 týždne (12 tabliet) rozdelené do 4 radov. Každý rad obsahuje množstvo lieku na 1 týždeň (3 tablety). Uistite sa, že pre príslušný týždeň užívate tablety z rovnakého radu.

Rozsah vašej dávky je od 20 mg trikrát týždenne až po maximálne 400 mg trikrát týždenne.

Rôzne frekvencie dávkovania

Vo výnimočných prípadoch (na základe vašich hladín hemoglobínu) môže váš lekár rozhodnúť o znížení vašej dávky lieku Evrenzo na 20 mg dvakrát alebo raz týždenne. V takomto prípade vám váš lekár vysvetlí, v ktoré dni v týždni máte liek užívať.

Na dávku je potrebná viac ako 1 tableta

Vo väčšine prípadov vám 1 blistrové balenie bude stačiť na mesiac. Ak si výška vašej dávky vyžaduje viac ako 1 blistrové balenie, budete musieť užiť tabletu z každého blistrového balenia v deň užívania dávky. Váš lekár vám vysvetlí, kedy a koľko tabliet máte užiť.

Váš lekár bude sledovať vašu hladinu hemoglobínu a ak bude príliš vysoká, môže dočasne prerušiť vašu liečbu. Nezačínajte s opätovným užívaním lieku, kým vám to neodporučí váš lekár. Váš lekár vám povie, akú dávku lieku Evrenzo máte užívať a kedy znovu začať s užívaním lieku.

Ak užíjete viac lieku Evrenzo, ako máte

Ak užíjete viac tabliet alebo vyššiu dávku, ako máte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Evrenzo

- Nikdy neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak do nasledujúcej plánovanej dávky zostáva viac ako 24 hodín (1 deň) vynechanú dávku užite čo najskôr a nasledujúcu dávku užite v nasledujúci plánovaný deň.
- Ak do nasledujúcej plánovanej dávky zostáva menej ako 24 hodín (1 deň): neužívajte vynechanú dávku a nasledujúcu dávku užite v nasledujúci plánovaný deň.

Ak prestanete užívať Evrenzo

Neprestávajte užívať tento liek pokiaľ vám to nenariadil lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Niektoré možné vedľajšie účinky môžu byť závažné. Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, ihneď kontaktujte svojho lekára:

- krvná zrazenina v žilách na nohách (hlboká cievna trombóza alebo DVT) (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí),
- krvná zrazenina v pľúcach (pľúcna embólia) (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí),
- krvná zrazenina v mieste prístupu pre hemodialýzu (trombóza v mieste cievneho prístupu alebo VAT), ktorá spôsobuje uzavretie cievneho prístupu alebo zabraňuje jeho fungovaniu, ak na prístup pre dialýzu používate fistulu alebo štep (môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí),
- záchvaty a varovné prejavy záchvatov (kŕče alebo záchvaty kŕčov) (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí),
- sepsa, závažná alebo v zriedkavých prípadoch život ohrozujúca infekcia (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí),

- začervenanie a odlupovanie kože na väčšej ploche tela, ktoré môže svrbieť alebo bolieť (exfoliatívna dermatitída) (frekvenciu výskytu nie je možné určiť z dostupných údajov).

Iné možné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšená hladina draslíka,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- nevoľnosť (nauzea),
- hnačka,
- opuch spôsobený zadržiavaním tekutiny v končatinách (periférny edém).

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- problémy so spánkom (insomnia),
- bolesť hlavy,
- vracanie,
- zápcha.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hladiny bilirubínu v krvi.

Neznáme (frekvenciu výskytu nie je možné určiť z dostupných údajov)

- znížená funkcia štítnej žľazy.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Evrenzo

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na blistri po „EXP”. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Evrenzo obsahuje

Evrenzo 20 mg:

- Liečivo je roxadustát. Každá tableta obsahuje 20 mg roxadustátu.

Evrenzo 50 mg:

- Liečivo je roxadustát. Každá tableta obsahuje 50 mg roxadustátu.

Evrenzo 70 mg:

- Liečivo je roxadustát. Každá tableta obsahuje 70 mg roxadustátu.

Evrenzo 100 mg:

- Liečivo je roxadustát. Každá tableta obsahuje 100 mg roxadustátu.

Evrenzo 150 mg:

- Liečivo je roxadustát. Každá tableta obsahuje 150 mg roxadustátu.

Ďalšie zložky sú:

- jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ kroskarmelózy (E468), povidón (E1201), stearát horečnatý (E470b).
- filmový obal: polyvinylalkohol (E1203), mastenec (E553b), makrogol (E1521), hliníkový lak červene Allura AC (E129), oxid titaničitý (E171), lecitín (sója) (E322).

Ako vyzerá Evrenzo a obsah balenia

Evrenzo 20 mg sú červené, oválne, filmom obalené tablety s označením „20“ na jednej strane.

Evrenzo 50 mg sú červené, oválne, filmom obalené tablety s označením „50“ na jednej strane.

Evrenzo 70 mg sú červené, okrúhle, filmom obalené tablety s označením „70“ na jednej strane.

Evrenzo 100 mg sú červené, oválne, filmom obalené tablety s označením „100“ na jednej strane.

Evrenzo 150 mg sú červené, filmom obalené tablety v tvare mandle s označením „150“ na jednej strane.

Evrenzo je dostupné v baleniach obsahujúcich 12 x 1 filmom obalených tabliet a 36 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/hliníkovom perforovanom blistri s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandsko

Výrobca

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.