

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Evrenzo 20 mg filmsko obložene tablete
Evrenzo 50 mg filmsko obložene tablete
Evrenzo 70 mg filmsko obložene tablete
Evrenzo 100 mg filmsko obložene tablete
Evrenzo 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Evrenzo 20 mg filmsko obložene tablete
Ena tableta vsebuje 20 mg roksadustata.

Evrenzo 50 mg filmsko obložene tablete
Ena tableta vsebuje 50 mg roksadustata.

Evrenzo 70 mg filmsko obložene tablete
Ena tableta vsebuje 70 mg roksadustata.

Evrenzo 100 mg filmsko obložene tablete
Ena tableta vsebuje 100 mg roksadustata.

Evrenzo 150 mg filmsko obložene tablete
Ena tableta vsebuje 150 mg roksadustata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena 20-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 40,5 mg laktoze, 0,9 mg barvila alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka in 0,21 mg sojinega lecitina.
Ena 50-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 101,2 mg laktoze, 1,7 mg barvila alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka in 0,39 mg sojinega lecitina.
Ena 70-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 141,6 mg laktoze, 2,1 mg barvila alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka in 0,47 mg sojinega lecitina.
Ena 100-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 202,4 mg laktoze, 2,8 mg barvila alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka in 0,63 mg sojinega lecitina.
Ena 150-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 303,5 mg laktoze, 3,7 mg barvila alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka in 0,84 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete (tablete).

Evrenzo 20 mg tablete
Rdeče, ovalne tablete (približno 8 mm × 4 mm) z vtisnjeno številko „20“ na eni strani.

Evrenzo 50 mg tablete
Rdeče, ovalne tablete (približno 11 mm × 6 mm) z vtisnjeno številko „50“ na eni strani.

Evrenzo 70 mg tablete

Rdeče, okrogle tablete (približno 9 mm) z vtisnjeno številko „70“ na eni strani.

Evrenzo 100 mg tablete

Rdeče, ovalne tablete (približno 14 mm × 7 mm) z vtisnjeno številko „100“ na eni strani.

Evrenzo 150 mg tablete

Rdeče tablete mandljeve oblike (približno 14 mm × 9 mm) z vtisnjeno številko „150“ na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Evrenzo je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s simptomatsko anemijo, povezano s kronično ledvično boleznijo (KLB).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z roksadustatom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavo anemije. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Evrenzo in pri odločanju o povečanju odmerka je treba oceniti vse druge vzroke za anemijo.

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni, zato mora zdravnik oceniti klinični potek bolezni in splošno stanje posameznega bolnika. Poleg prisotnosti simptomov anemije se lahko pri oceni kliničnega poteka in splošnega stanja posameznega bolnika upoštevajo merila, kot so hitrost padanja koncentracije hemoglobina (Hb), predhoden odziv na jemanje železovih pripravkov in tveganje za potrebo po transfuziji eritrocitov.

Odmerjanje

Ustrezni odmerek roksadustata je treba vzeti peroralno trikrat na teden, pri čemer se ne sme vzeti na zaporedne dneve.

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku, da se doseže in vzdržuje ciljna raven Hb od 10 do 12 g/dl, kot je opisano spodaj.

Zdravljenje z roksadustatom se po 24 tednih zdravljenja ne sme nadaljevati, če se ne doseže klinično pomembno povečanje ravni Hb. Pred vnovično uvedbo zdravila Evrenzo je treba poiskati druge možne razlage za nezadosten odziv in jih obravnavati.

Začetni odmerek ob uvedbi zdravljenja

Pred uvedbo zdravljenja je treba zagotoviti ustrezne zaloge železa.

Bolniki, ki se trenutno ne zdravijo z zdravilom za spodbujanje eritropoeze (ESA -erythropoiesis-stimulating agent)

Pri uvajanju zdravljenja anemije pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z ESA, je priporočeni začetni odmerek roksadustata 70 mg trikrat na teden za bolnike, ki tehtajo manj kot 100 kg, in 100 mg trikrat na teden za bolnike, ki tehtajo 100 kg ali več.

Bolniki, ki prehajajo z zdravljenja z ESA

Bolniki, ki se trenutno zdravijo z ESA, lahko preidejo na zdravljenje z roksadustatom. Vendar prehod pri dializnih bolnikih, ki so sicer ob zdravljenju z ESA stabilni, se lahko izvede samo, kadar za to obstaja veljaven kliničen razlog (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prehod pri bolnikih, ki niso na dializi in so sicer ob zdravljenju z ESA stabilni, ni bil raziskan. Odločitev za zdravljenje teh bolnikov z roksadustatom mora temeljiti na oceni koristi in tveganj za posameznega bolnika.

Priporočeni začetni odmerek roksadustata je odvisen od povprečnega predpisanega odmerka ESA v 4 tednih pred prehodom (glejte preglednico 1). Prvi odmerek roksadustata se vzame namesto naslednjega rednega odmerka trenutnega ESA.

Preglednica 1. Začetni odmerki roksadustata za jemanje trikrat na teden pri bolnikih, ki prehajajo z ESA

Intravenski ali subkutani odmerek darbepoetina alfa (mikrogrami/teden)	Intravenski ali subkutani odmerek epoetina (i.e./teden)	Intravenski ali subkutani odmerek metoksipolietilenglikol epoetina beta (mikrogrami/mesec)	Odmerek roksadustata (miligrami, trikrat na teden)
Manj kot 25	Manj kot 5 000	Manj kot 80	70
Od 25 do manj kot 40	Od 5 000 do 8 000	Od 80 do vključno 120	100
Od 40 do vključno 80	Več kot 8 000 do vključno 16 000	Od več kot 120 do vključno 200	150
Več kot 80	Več kot 16 000	Več kot 200	200

ESA: zdravilo za spodbujanje eritropoeze

Prilagajanje odmerka in spremljanje ravni Hb

Vzdrževalni odmerek, prilagojen posameznemu bolniku, znaša od 20 mg do 400 mg trikrat na teden (glejte poglavje *Največji priporočeni odmerki*). Ravni Hb je treba spremljati vsaka dva tedna, dokler se ne doseže in ustali želena raven Hb med 10 in 12 g/dl, nato pa vsake 4 tedne ali kot je klinično indicirano.

Odmerek roksadustata se lahko z začetnega odmerka postopoma poveča ali zmanjša 4 tedne po začetku zdravljenja in vsake 4 tedne po tem, razen če se raven Hb poveča za več kot 2 g/dl; v takem primeru je treba odmerek takoj zmanjšati za en korak. Pri prilagajanju odmerka roksadustata upoštevajte trenutno raven Hb in nedavno stopnjo spremembe ravni Hb v zadnjih 4 tednih in uporabite korake za prilagajanje odmerka v skladu z algoritmom za prilagajanje odmerka, opisanim v preglednici 2.

Pri postopnem povečevanju ali zmanjševanju odmerka je treba upoštevati zaporedje razpoložljivih odmerkov:

20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg – 300 mg – 400 mg (samo za bolnike s KLB, ki se zdravijo z dializo).

Preglednica 2. Pravila za prilagajanje odmerka

Sprememba ravni Hb v preteklih 4 tednih*	Trenutna raven Hb (g/dl):			
	Nižja od 10,5	Od 10,5 do 11,9	Od 12,0 do 12,9	13,0 ali višja
Sprememba vrednosti, večja od +1,0 g/dl	Brez spremembe	Odmerek zmanjšajte za en korak	Odmerek zmanjšajte za en korak	Prekinite dajanje odmerkov, spremljajte raven Hb,
Sprememba vrednosti med –1,0 in +1,0 g/dl	Odmerek povečajte za en korak	Brez spremembe	Odmerek zmanjšajte za en korak	nato pa nadaljujte dajanje odmerkov,
Sprememba vrednosti, manjša od –1,0 g/dl	Odmerek povečajte za en korak	Odmerek povečajte za en korak	Brez spremembe	manjših za dva koraka, ko je raven Hb nižja od 12,0 g/dl

Odmerek roksadustata se ne sme prilagoditi pogosteje kot enkrat na vsake 4 tedne, razen če se raven Hb poveča za več kot 2 g/dl kadar koli znotraj 4-tedenskega obdobja; v takem primeru je treba odmerek takoj zmanjšati za en korak.

* Sprememba ravni hemoglobina (Hb) v preteklih 4 tednih = (trenutna vrednost Hb) – (prejšnja vrednost Hb, pridobljena pred 4 tedni).

Če je treba odmerek dodatno zmanjšati pri bolniku, ki že jemlje najnižji odmerek (20 mg trikrat na teden), 20-miligramskega odmerka ne zmanjšajte tako, da prelomite tableto, temveč zmanjšajte pogostnost jemanja odmerka na dvakrat tedensko. Če je treba odmerek nadalje zmanjšati, se lahko pogostnost jemanja odmerka zmanjša na enkrat tedensko.

Vzdrževalni odmerek

Po ustalitvi na ciljne ravni Hb med 10 in 12 g/dl je treba ravni Hb še naprej redno spremljati in upoštevati pravila za prilagajanje odmerka (glejte preglednico 2).

Bolniki, ki začnejo zdravljenje z dializo med zdravljenjem z roksadustatom

Bolnikom s KLB, ki začnejo zdravljenje z dializo med zdravljenjem z roksadustatom, ni treba posebej prilagoditi odmerka. Upoštevati je treba običajna pravila za prilagajanje odmerka (glejte preglednico 2).

Sočasna uporaba roksadustata z induktorji ali inhibitorji encimov

Pri uvajanju ali ukinitvi sočasnega zdravljenja z močnimi inhibitorji (npr. gemfibrozil) ali induktorji CYP2C8 (npr. rifampicin) oziroma inhibitorji UGT1A9 (npr. probenecid) je treba ravni Hb redno spremljati in upoštevati pravila za prilagajanje odmerka (glejte preglednico 2; glejte tudi poglavji 4.5 in 5.2).

Največji priporočeni odmerek

Bolniki, ki niso na dializi: odmerek roksadustata ne sme preseči 3 mg/kg telesne mase ali 300 mg trikrat na teden, kar je manj.

Bolniki na dializi: odmerek roksadustata ne sme preseči 3 mg/kg telesne mase ali 400 mg trikrat na teden, kar je manj.

Pozabljeni odmerek

Če se odmerek ne vzame in je do naslednjega rednega odmerka več kot 1 dan, je treba pozabljeni odmerek vzeti čim prej. Če je do naslednjega rednega odmerka en dan ali manj, je treba pozabljeni odmerek izpustiti in naslednji odmerek vzeti na naslednji redni dan. V obeh primerih je treba nato jemanje odmerkov nadaljevati po običajni shemi.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi klasifikaciji) prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri predpisovanju roksadustata bolnikom z zmerno okvaro jeter se priporoča previdnost. Pri uvajanju zdravljenja pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi klasifikaciji) je treba začetni odmerek zmanjšati za polovico ali na raven odmerka, ki je najbližja polovici začetnega odmerka. Uporaba zdravila Evrenzo pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi klasifikaciji) ni priporočena, saj varnost in učinkovitost zdravila pri tej populaciji nista bili ocenjeni (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost roksadustata pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete zdravila Evrenzo je treba jemati peroralno skupaj s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele, pri čemer se ne smejo žvečiti, prelomiti ali zdrobiti zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov pod temi pogoji in zato, da se jedro tablete, občutljivo za svetlobo, zaščiti pred fotodegradacijo.

Tablete je treba vzeti vsaj 1 uro po uporabi fosfatnih vezalcev (razen lantana) ali drugih zdravil, ki vsebujejo večvalentne katione, kot je kalcij, železo, magnezij ali aluminij (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Evrenzo je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost za učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kardiovaskularno tveganje in tveganje za smrtnost

Na splošno so ocenili, da sta kardiovaskularno tveganje in tveganje za smrtnost pri zdravljenju z roksadustatom primerljivi s kardiovaskularnim tveganjem in tveganjem za smrtnost pri zdravljenju z ESA na podlagi podatkov neposredne primerjave obeh zdravljenj (glejte poglavje 5.1). Ker za bolnike z anemijo, povezano s KLB, ki niso na dializi, tveganja ni bilo mogoče oceniti z zadostno stopnjo zaupanja v primerjavi s placebom, mora odločitev za zdravljenje teh bolnikov z roksadustatom temeljiti na podobnih premislekih, ki bi se upoštevali pred zdravljenjem z ESA. Poleg tega je bilo identificiranih nekaj dejavnikov, ki lahko prispevajo k pojavu tega tveganja, vključno z neodzivnostjo na zdravljenje in prehodom pri dializnih bolnikih, ki so sicer ob zdravljenju z ESA stabilni (glejte poglavji 4.2 in 5.1). V primeru neodzivnosti se zdravljenje z roksadustatom ne sme nadaljevati 24 tednov po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Prehod pri dializnih bolnikih, ki so sicer ob zdravljenju z ESA stabilni, naj se izvede samo, kadar za to obstaja veljaven kliničen razlog (glejte poglavje 4.2). Tega tveganja ni bilo mogoče oceniti pri stabilnih bolnikih, zdravljenih z ESA, ki imajo anemijo, povezano s kronično ledvično boleznijo (KLB), in niso na dializi, saj niso bili vključeni v študijo. Odločitev za zdravljenje teh bolnikov z roksadustatom mora temeljiti na oceni koristi in tveganj za posameznega bolnika.

Trombotični žilni dogodki

Tveganje za trombotične žilne dogodke (TVE - thrombotic vascular events), o katerih so poročali, vključno z globoko vensko trombozo (GVT), pljučno embolijo (PE - pulmonary embolism) in možganskim infarktom, je treba skrbno pretehtati glede na koristi zdravljenja z roksadustatom, zlasti pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za TVE, vključno z debelostjo in TVE v anamnezi. Večina dogodkov GVT, PE in možganski infarkt so bili resni. Poročali so o smrtnih primerih zaradi možganskega infarkta.

V nekaterih primerih cerebrovaskularnih dogodkov so opazili hitro povišanje vrednosti Hb.

Pri bolnikih s KLB zdravljenih z dializo so v kliničnih študijah zelo pogosto poročali o trombozi žilnega pristopa (VAT - vascular access thrombosis) (glejte poglavje 4.8). Med temi bolniki so bile stopnje VAT pri bolnikih, zdravljenih z roksadustatom, najvišje v prvih 12 tednih po uvedbi zdravljenja, zlasti pri vrednostih Hb, večjih od 12 g/dl, in pri povečanju ravni Hb za več kot 2 g/dl v 4 tednih. Priporoča se pozorno spremljanje ravni Hb in prilagajanje odmerka v skladu s pravili za prilagajanje odmerka (glejte preglednico 2), da se prepreči prehitro porast ravni Hb ter doseganje višjih ravni Hb od priporočene vrednosti za te bolnike.

Stanje bolnikov z znaki in simptomi TVE je treba takoj oceniti in bolnike zdraviti v skladu s standardno oskrbo. Odločitev glede prekinitve ali ukinitve zdravljenja mora temeljiti na oceni koristi in tveganj za posameznika.

Epileptični napadi

Pri bolnikih v kliničnih študijah, ki so prejeli roksadustat, so pogosto poročali o epileptičnih napadih (glejte poglavje 4.8). Roksadustat je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov (konvulzij ali napadov krčev), epilepsije ali zdravstvenih stanj, povezanih z nagnjenostjo k epileptični aktivnosti, kot so okužbe centralnega živčnega sistema (CŽS). Odločitev glede prekinitve ali ukinitve zdravljenja mora temeljiti na oceni koristi in tveganj za posameznega bolnika.

Resne okužbe

Resne okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so bile pljučnica in okužbe sečil. Stanje bolnikov z znaki in simptomi okužbe je treba takoj oceniti in bolnike zdraviti v skladu s standardno oskrbo.

Sepsa

Sepsa je bila ena od resnih okužb, o katerih so najpogosteje poročali, pri čemer je prišlo do dogodkov s smrtnim izidom. Stanje bolnikov z znaki in simptomi sepse (tj. okužbe, ki se razširi po telesu, z nizkim krvnim tlakom in tveganjem za odpoved organov) je treba takoj oceniti in bolnike zdraviti v skladu s standardno oskrbo.

Sekundarni hipotiroidizem

Pri zdravljenju z roksadustatom so poročali o primerih sekundarnega hipotiroidizma (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so bile reverzibilne po prekinitvi zdravljenja z roksadustatom. Priporočeno je spremljanje delovanja ščitnice, kot je klinično indicirano.

Nezadosten odziv na zdravljenje

V primeru nezadostnega odziva na zdravljenje z roksadustatom je treba poiskati vzročne dejavnike. Odpraviti je treba pomanjkanje hranil. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda zastrupitev z aluminijem, obstoječe hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. V okviru ocenjevanja je treba razmisliti o določanju števila retikulocitov. Če se tipični vzroki neodzivnosti izključijo, bolnik pa ima retikulocitopenijo, je treba razmisliti o pregledu kostnega mozga. V primeru odsotnosti vzroka za nezadosten odziv na zdravljenje, ki bi ga bilo mogoče obravnavati, se zdravljenje z zdravilom Evrenzo po 24 tednih ne sme nadaljevati.

Okvara jeter

Pri uporabi roksadustata pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi klasifikaciji) je potrebna previdnost. Uporaba zdravila Evrenzo ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi klasifikaciji) (glejte poglavje 5.2).

Nosečnost in kontracepcija

Zdravljenje z roksadustatom se ne sme uvesti pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, med nosečnostjo ali kadar je anemija, povezana s KLB, diagnosticirana med nosečnostjo. V takšnih primerih je treba uvesti drugo vrsto zdravljenja, če je primerno. Če bolnica med jemanjem roksadustata zanosi, je treba zdravljenje z roksadustatom ukiniti in uvesti drugo vrsto zdravljenja, če je primerno. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku zdravila Evrenzo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Nepravilna uporaba

Nepravilna uporaba zdravila lahko povzroči čezmerno povečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti v srčno-žilnem sistemu.

Pomožne snovi

Zdravilo Evrenzo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Evrenzo vsebuje barvilo alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka (glejte poglavje 6.1), kar lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Evrenzo vsebuje sledove sojinega lecitina. Tega zdravila ne smejo uporabljati bolniki, ki so alergični na arašide ali sojo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na roksadustat

Fosfatni vezalci in druge snovi, ki vsebujejo večvalentne katione

Pri sočasnem jemanju roksadustata s fosfatnim vezalcem sevelamerijevim karbonatom ali kalcijevim acetatom pri zdravih preiskovancih se je vrednost AUC roksadustata zmanjšala za 67 % oziroma 46 %, vrednost $C_{\max}$ pa za 66 % oziroma 52 %. Roksadustat lahko tvori kelat z večvalentnimi kationi, kakršni so v fosfatnih vezalcih ali drugih snoveh, ki vsebujejo kalcij, železo, magnezij ali aluminij. Jemanje fosfatnih vezalcev z zamikom (vsaj 1 ura zamika) ni imelo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost roksadustatu pri bolnikih s KLB. Roksadustat je treba vzeti vsaj 1 uro po uporabi fosfatnih vezalcev ali drugih zdravil oziroma dopolnil, ki vsebujejo večvalentne katione (glejte poglavje 4.2). Ta omejitev ne velja za lantanov karbonat, saj pri sočasnem jemanju roksadustata z lantanovim karbonatom ni prišlo do klinično pomembne spremembe plazemske izpostavljenosti roksadustatu.

Modifikatorji aktivnosti CYP2C8 ali UGT1A9

Roksadustat je substrat CYP2C8 in UGT1A9. Pri sočasnem jemanju roksadustata z gemfibrozilom (inhibitorjem CYP2C8 in OATP1B1) ali probenecidom (inhibitorjem UGT in OAT1/OAT3) pri zdravih preiskovancih se je vrednost AUC roksadustata povečala za 2,3-krat, vrednost $C_{\max}$ pa za 1,4-krat. Ko uvajate ali ukinjate sočasno zdravljenje z gemfibrozilom, probenecidom, drugimi močnimi inhibitorji oziroma induktorji CYP2C8 ali drugimi močnimi inhibitorji UGT1A9, spremljajte ravni Hb. Na podlagi spremljanja ravni Hb prilagajajte odmerke roksadustata v skladu s pravili za prilagajanje odmerka (glejte preglednico 2).

Učinki roksadustata na druga zdravila

Substrati OATP1B1 ali BCRP

Roksadustat je inhibitor BCRP in OATP1B1. Ta prenašalca imata pomembno vlogo pri privzemu in izločanju statinov v črevesu in jetrih. Pri sočasnem jemanju 200 mg roksadustata s simvastatinom pri zdravih preiskovancih sta se vrednosti AUC in $C_{\max}$ simvastatina povečali za 1,8- oziroma 1,9-krat, vrednosti AUC in $C_{\max}$ simvastatinske kisline (aktivnega presnovka simvastatina) pa za 1,9- oziroma 2,8-krat. Koncentraciji simvastatina in simvastatinske kisline sta se prav tako povečali pri uporabi simvastatina 2 uri pred roksadustatom oziroma 4 ali 10 ur po njem. Pri sočasnem jemanju 200 mg roksadustata z rosuvastatinom sta se vrednosti AUC in $C_{\max}$ rosuvastatina povečali za 2,9- oziroma 4,5-krat. Pri sočasnem jemanju 200 mg roksadustata z atorvastatinom sta se vrednosti AUC in $C_{\max}$ atorvastatina povečali za 2,0- oziroma 1,3-krat.

Medsebojno delovanje se pričakuje tudi z drugimi statini. Pri sočasni uporabi z roksadustatom upoštevajte to medsebojno delovanje, bolnike pa spremljajte, če bi prišlo do pojava neželenih učinkov, povezanih s statini, in bi bilo treba odmerke statina zmanjšati. Pri odločanju o ustreznem odmerku statina za posamezne bolnike upoštevajte informacije za predpisovanje statinov.

Roksadustat lahko poveča plazemsko izpostavljenost drugim zdravilom, ki so substrati BCRP ali OATP1B1. Bolnike spremljajte, če bi prišlo do pojava možnih neželenih učinkov zdravil, ki jih sočasno jemljejo, in ustrezno prilagodite odmerek.

Roksadustat in ESA

Kombinirana uporaba roksadustata in ESA ni priporočena, saj te kombinacije niso preiskovali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost, ženske v rodni dobi in kontracepcija

Podatkov o uporabi roksadustata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Roksadustat je kontraindiciran med tretjim trimesečjem nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Uporaba roksadustata ni priporočena pri nosečnicah med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Če bolnica med jemanjem zdravila Evrenzo zanosi, je treba zdravljenje z zdravilom Evrenzo ukiniti in preiti na drugo vrsto zdravljenja, če je primerno (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se roksadustat/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje roksadustata v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Zdravilo Evrenzo je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

V študijah na živalih roksadustat ni imel nobenega učinka na plodnost samcev in samic. Opazili pa so spremembe na reproduktivnih organih podganjih samcev. Morebitni učinki roksadustata na plodnost moških trenutno niso znani. Pri odmerkih, toksičnih za mater, so opazili povečano izgubo zarodkov (glejte poglavje 5.3). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku zdravila Evrenzo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Roksadustat ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z zdravilom Evrenzo so poročali o epileptičnih napadih (glejte poglavje 4.4). Zaradi tega je pri vožnji in upravljanju strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Evrenzo je bila ocenjena pri 3 542 bolnikih z anemijo in KLB, ki niso bili odvisni od dialize (NDD - non-dialysis dependent), in 3 353 bolnikih z anemijo in KLB, ki so bili odvisni od dialize (DD - dialysis-dependent), pri čemer so prejeli vsaj en odmerek roksadustata.

Najpogostejši ($\geq 10\%$) neželeni učinki, povezani z roksadustatom, so hipertenzija (13,9 %), tromboza žilnega pristopa (12,8 %), diareja (11,8 %), periferni edem (11,7 %), hiperkaliemija (10,9 %) in navzea (10,2 %).

Najpogostejši ($\geq 1\%$) resni neželeni učinki, povezani z roksadustatom, so bili sepsa (3,4 %), hiperkaliemija (2,5 %), hipertenzija (1,4 %) in globoka venska tromboza (1,2 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi študijami in/ali med obdobjem trženja zdravila, so v tem poglavju navedeni glede na kategorijo pogostnosti.

Kategorije pogostnosti so opredeljene sledeče: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3. Neželeni učinki

Organski sistem po klasifikaciji MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	trombocitopenija
Endokrine motnje	neznana	sekundarni hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hiperkaliemija
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost

Organski sistem po klasifikaciji MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinek
Bolezni živčevja	pogosti	epileptični napadi, glavobol
	občasni	možganski infarkt
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija, tromboza žilnega pristopa (VAT)*
	pogosti	globoka venska tromboza (GVT)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	pljučna embolija
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, diareja
	pogosti	zaprtje, bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	neznana	generalizirani eksfoliativni dermatitis (DEG)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	periferni edem
Raziskave	neznana	znižanje ravni hormona, ki spodbuja ščitnico (TSH), zvišanje ravni bakra v krvi

* Ta neželeni učinek je povezan z bolniki s KLB, ki so bili med prejetjem roksadustata na dializi.

Opis izbranih neželenih učinkov

Trombotični žilni dogodki

Pri bolnikih s KLB, ki niso bili na dializi, so bili dogodki GVT občasni, pri čemer so se pojavili pri 1,0 % (0,6 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z roksadustatom in pri 0,2 % (0,2 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini s placebom. Pri bolnikih s KLB na dializi so se dogodki GVT pojavili pri 1,3 % (0,8 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z roksadustatom in pri 0,3 % (0,1 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z ESA (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s KLB, ki niso bili na dializi, so pljučno embolijo opazili pri 0,4 % (0,2 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z roksadustatom in pri 0,2 % (0,1 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini s placebom. Pri bolnikih s KLB na dializi so pljučno embolijo opazili pri 0,6 % (0,3 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z roksadustatom, v primerjavi z 0,5 % (0,3 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z ESA (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s KLB na dializi so trombozo žilnega pristopa opazili pri 12,8 % (7,6 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z roksadustatom, v primerjavi z 10,2 % (5,4 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z ESA (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s KLB, ki niso bili na dializi, je bila skupna incidenca dogodkov ishemičnih žilnih stanj v povezavi s centralnim živčnim sistemom večja v skupini z roksadustatom (3,9 %) v primerjavi s skupino s placebom (2,4 %), incidenčna stopnja, prilagojena za spremljanje, pa je bila višja v skupini z roksadustatom (2,3) v primerjavi s skupino s placebom (1,8). Pojavnost možganskega infarkta je bila za 0,2 % večja v skupini z roksadustatom v primerjavi s skupino s placebom (0,6 % v primerjavi z 0,4 %).

Pri bolnikih s KLB na dializi je bila skupna incidenca dogodkov ishemičnih žilnih stanj v povezavi s centralnim živčnim sistemom podobna v skupini, zdravljeni z roksadustatom (4,8 %) in aktivni kontrolni skupini (4,2 %). Incidenčna stopnja/100 bolnikov-let izpostavljenosti je v skupini zdravljenja z roksadustatom znašala 2,8 v primerjavi z 2,2 v aktivni kontrolni skupini. Pojavnost ishemične kapi je bila za 0,2 % večja v skupini z roksadustatom v primerjavi s primerjalnim zdravilom (0,8 % v primerjavi z 0,6 %).

Epileptični napadi

Pri bolnikih s KLB, ki niso bili na dializi, so se epileptični napadi pojavili pri 1,1 % (0,6 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z roksadustatom in pri 0,2 % (0,2 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini s placebom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s KLB na dializi so se epileptični napadi pojavili pri 2,0 % (1,2 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z roksadustatom in pri 1,6 % (0,8 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z ESA (glejte poglavje 4.4).

Sepsa

Pri bolnikih s KLB, ki niso bili na dializi, so se sepsa opazili pri 2,1 % (1,3 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z roksadustatom in pri 0,4 % (0,3 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini s placebom. Pri bolnikih na dializi so sepsa opazili pri 3,4 % (2,0 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z roksadustatom, v primerjavi s 3,4 % (1,8 bolnika z dogodki na 100 bolnik-let izpostavljenosti) v skupini z ESA (glejte poglavje 4.4).

Kožne reakcije

Med spremljanjem neželenih učinkov zdravila po prihodu na trg, so poročali o generaliziranem eksofoliativnem dermatitisu (DEG), ki je eden hujših kožnih neželenih učinkov (SCARs). Pojavnost je bila povezana z zdravljenjem z roksadustatom (pogostnost ni znana).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Enkratni supratrapevtski odmerki roksadustata 5 mg/kg (do 510 mg) pri zdravih preiskovancih so bili povezani s prehodnim povečanjem frekvence srčnega utripa, povečano pogostnostjo blage do zmerne mišično-skeletne bolečine, glavoboli, sinusno tahikardijo in manj pogosto nizkim krvnim tlakom, pri čemer pri nobenem od teh izsledkov ni šlo za resne dogodke. Prevelik odmerek roksadustata lahko poveča ravni Hb nad zeleno raven (10–12 g/dl), kar je treba obravnavati z ukinitvijo ali zmanjšanjem odmerka roksadustata (glejte poglavje 4.2) in skrbnim spremljanjem ter zdravljenjem, kot je klinično indicirano. Roksadustat in njegovi presnovki se s hemodializo ne odstranijo bistveno (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti, druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti, oznaka ATC: B03XA05.

Mehanizem delovanja

Roksadustat je inhibitor s hipoksijo inducirajočega dejavnika-prolil hidroksilaze (HIF-PHI). Aktivnost encimov HIF-PH nadzoruje znotrajcelične ravni HIF, transkripcijskega faktorja, ki regulira izražanje

genov, ki sodelujejo pri eritropoezi. Aktivacija poti HIF je pomembna pri adaptivnem odzivu na hipoksijo za povečanje tvorbe eritrocitov. Roksadustat prek povratne inhibicije HIF-PH vzpodbuja usklajen eritropoetski odziv, ki vključuje povečanje ravni endogenega eritropoetina v plazmi, regulacijo transportnih beljakovin za železo in zmanjšanje hepcidina (beljakovine, ki uravnava železo in katere nivo je povišan med vnetjem pri KLB). To izboljša biološko uporabnost železa ter poveča sintezo Hb in maso eritrocitov.

Farmakodinamični učinki

Vpliv na QTc in frekvenco srčnega utripa

Temeljita študija QT (TQT) pri zdravih preiskovancih z roksadustatom v enem terapevtskem odmerku 2,75 mg/kg in enem supratrapevtskem odmerku 5 mg/kg (do 510 mg) ni pokazala podaljšanja intervala QTc. Ista temeljita študija QT je pokazala s placebom korigirano povečanje frekvence srčnega utripa za največ 9 do 10 utripov na minuto od 8 do 12 ur po odmerku za odmerek 2,75 mg/kg in za 15 do 18 utripov na minuto od 6 do 12 ur po odmerku za odmerek 5 mg/kg.

Klinična učinkovitost in varnost

Razvojni program pri anemiji pri KLB

Učinkovitost in varnost roksadustata so ocenjevali vsaj 52 tednov v globalnem programu 3. faze, ki je obsegal 8 multicentričnih in randomiziranih študij pri bolnikih z anemijo pri KLB, ki niso bili odvisni od dialize (NDD) in ki so bili odvisni od dialize (DD) (glejte preglednico 4).

Tri študije pri bolnikih NDD s KLB od 3. do 5. stopnje so bile dvojno slepe in s placebom nadzorovane študije (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001), ena študija pa je bila odprta, z ESA nadzorovana študija (DOLOMITES, 1517-CL-0610), v kateri se je kot primerjalno zdravilo uporabljal darbepoetin alfa. V vseh študijah NDD sta se učinkovitost in varnost ocenjevali pri bolnikih, ki se niso predhodno zdravili z ESA, in sicer s korekcijo in nato vzdrževanjem ravni Hb v ciljnem razponu od 10 do 12 g/dl (kontekst korekcije Hb).

V štirih odprtih, z ESA nadzorovanih študijah pri bolnikih na hemodializi ali peritonealni dializi (primerjalno zdravilo: epoetin alfa in/ali darbepoetin alfa) sta se učinkovitost in varnost ocenjevali v različnih vidikih:

- v vidiku korekcije Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063);
- v vidiku prehoda z ESA, v katerem so bolniki prešli z zdravljenja z ESA za vzdrževanje ravni Hb v ciljnem razponu (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064);
- ali v kombinaciji pristopov s korekcijo Hb in prehodom z ESA (ROCKIES, D5740C00002).

Bolniki v študijah NDD so imeli KLB od 3. do 5. stopnje in niso prejeli dialize. Vsi bolniki so imeli povprečno raven Hb $\leq 10,0$ g/dl, razen bolnikov v študiji DOLOMITES (1517-CL-0610), v kateri je bila dovoljena povprečna raven Hb $\leq 10,5$ g/dl. Ravni feritina so morale biti ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) ali ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Razen bolnikov v študiji (OLYMPUS, D5740C00001), v kateri je bilo dovoljeno zdravljenje z ESA do 6 tednov pred randomizacijo, bolniki v 12 tednih pred randomizacijo niso smeli prejeti zdravljenja z ESA.

Bolniki v študijah DD so morali biti na dializi: stabilna dializa je bila pri bolnikih DD v študiji PYRENEES (1517-CL-0613) opredeljena kot dializa, ki traja več kot 4 mesece; ali incidentna (ID) dializa za bolnike DD v študiji HIMALAYAS (FGCL-4592-063), ki je bila opredeljena kot dializa, ki traja ≥ 2 tedna, toda ≤ 4 mesece. Bolniki v študijah SIERRAS (FGCL-4592-064) in ROCKIES (D5740C00002) so bili bolniki DD na stabilni (približno od 80 % do 90 %) in incidentni (približno od 10 % do 20 %) dializi. Raven feritina je morala biti pri vseh bolnikih ≥ 100 ng/ml. Vsi bolniki so morali prejeti ESA intravensko ali subkutano vsaj 8 tednov pred randomizacijo, razen bolnikov v študiji HIMALAYAS (FGCL-4592-063), ki je izključevala bolnike, ki so prejeli zdravljenje z ESA v 12 tednih pred randomizacijo.

Zdravljenje z roksadustatom je potekalo v skladu z navodili za odmerjanje, kot je opisano v poglavju 4.2.

Demografske in vse izhodiščne lastnosti v posameznih študijah so bile primerljive med skupino, ki je prejela roksadustat, in kontrolnimi skupinami. Mediana starosti bolnikov pri randomizaciji je bila od 55 do 69 let, pri čemer jih je bilo med 16,6 % in 31,1 % starih od 65 do 74 let, med 6,8 % in 35 % pa ≥ 75 let. Od 40,5 % do 60,7 % bolnikov je bilo žensk. Najpogostejše zastopane rase v študijah so bile belci, črnci ali Afroameričani in Azijci. Najpogostejši etiologiji KLB sta bili diabetična in hipertenzivna nefropatija. Mediana ravni Hb je znašala od 8,60 do 10,78 g/dl. Zaloge železa so bile na začetku študije napolnjene pri približno 50–60 % bolnikov NDD in 80–90 % bolnikov DD.

Podatki iz sedmih študij 3. faze so bili združeni v dve ločeni populaciji (tri NDD in štiri DD) (glejte preglednico 4).

Tri s placebom nadzorovane študije NDD (2 386 bolnikov je prejelo roksadustat, 1 884 bolnikov pa placebo) so bile vključene v skupino NDD. Podatki iz z ESA nadzorovane študije NDD DOLOMITES 3. faze (1517-CL-0610; 323 bolnikov je prejelo roksadustat, 293 bolnikov pa darbepoetin alfa) niso vključeni v združene analize NDD, ker je ta študija edina odprta, z učinkovino nadzorovana študija pri populaciji NDD.

Štiri z ESA nadzorovane študije DD (2 354 bolnikov je prejelo roksadustat, 2 360 bolnikov pa ESA [epoetin alfa in/ali darbepoetin alfa]) so bile vključene v skupino DD. V skupini DD sta bili ustvarjeni dve podskupini za dva različna vidika zdravljenja:

- Bolniki v populaciji DD, ki so bili na dializi več kot 2 tedna in manj kot 4 mesece, so bili označeni kot bolniki DD na incidentni (ID) dializi (skupina ID DD) in predstavljajo vidik korekcije Hb.
- Bolniki DD, ki so bili na dializi dlje od štirih mesecev, so bili označeni kot bolniki DD na stabilni dializi (stabilna skupina DD) in predstavljajo vidik prehoda z ESA.

Preglednica 4. Pregled razvojnega programa 3. faze za roksadustat pri anemiji s KLB

Študije pri bolnikih NDD				
	S placebom nadzorovane študije (skupina NDD)			Primerjalno ESA (darbepoetin alfa)
Vidik	Korekcija Hb			
Študija	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomizirani roksadustat/ primerjalno zdravilo)	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
Študije pri bolnikih DD				
	Z ESA nadzorovane študije (skupina DD) (epoetin alfa ali darbepoetin alfa)			
Vidik	Prehod z ESA		Korekcija Hb	Prehod z ESA in korekcija Hb
Študija	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomizirani roksadustat/ primerjalno zdravilo)	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1 048/1 053)

DD: odvisni od dialize; ESA: zdravilo za spodbujanje eritropoeze; Hb: hemoglobin; NDD: niso bili odvisni od dialize.

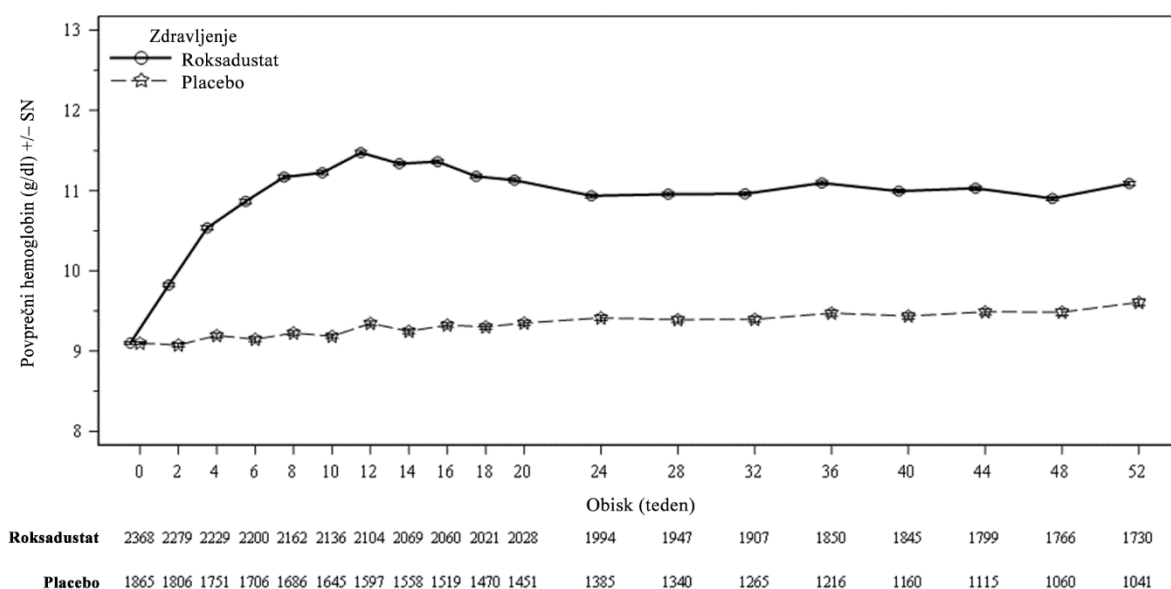
Bolniki NDD s KLB

Rezultati učinkovitosti

Razvoj ravni Hb med zdravljenjem

V kliničnih študijah je bil roksadustat učinkovit pri doseganju in vzdrževanju ciljnih ravni Hb (10–12 g/dl) pri bolnikih z anemijo s KLB, ki niso bili na dializi (glejte sliko 1).

Slika 1. Povprečni (SN) Hb (g/dl) do 52. tedna (CMA); skupina NDD (korekcija Hb)



CMA: celotna množica za analizo; Hb: hemoglobin; NDD: niso bili odvisni od dialize; SN: standardna napaka.

Ključne končne točke učinkovitosti za Hb pri bolnikih NDD s KLB

Pri bolnikih NDD, ki so potrebovali zdravljenje anemije za korekcijo Hb, je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv Hb v prvih 24 tednih, višji v skupini z roksadustatom (80,2 %) v primerjavi s placebom (8,7 %). Od začetka študije do 28.–36. tedna je bilo v skupini z roksadustatom statistično pomembno povečanje ravni Hb (1,91 g/dl) v primerjavi s placebom (0,14 g/dl); spodnja meja 95-odstotnega intervala zaupanja je nad 1. V študijah NDD je bilo doseženo povečanje ravni Hb vsaj 1 g/dl z mediano časa 4,1 tedna (glejte preglednico 5).

V odprti, z ESA nadzorovani študiji NDD DOLOMITES (1517-CL-0610) je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv Hb v prvih 24 tednih, neinferioren v skupini z roksadustatom (89,5 %) v primerjavi z darbepoetinom alfa (78 %) (glejte preglednico 5).

Preglednica 5. Ključne končne točke učinkovitosti za Hb (NDD)

Populacija	Bolniki NDD s KLB			
Vidik	Korekcija Hb		Korekcija Hb	
	Skupina NDD (CMA)		DOLOMITES (PP) 1517-CL-0610	
Končna točka/ parameter	Roksadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roksadustat n = 286	Darbepoetin alfa n = 273
Delež bolnikov, ki so dosegli odziv Hb ^a				
Odzivni bolniki, n (%) [95-% IZ]	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]

Populacija	Bolniki NDD s KLB			
Vidik	Korekcija Hb		Korekcija Hb	
Končna točka/ parameter	Skupina NDD (CMA)		DOLOMITES (PP) 1517-CL-0610	
	Roksadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roksadustat n = 286	Darbepoetin alfa n = 273
Razlika v deležih [95-% IZ]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Razmerje obetov [95-% IZ]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
Vrednost p	< 0,0001		ND	
Sprememba ravni Hb (g/dl) glede na izhodiščno vrednost ^b				
Povprečna (SO) izhodiščna vrednost	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Povprečna (SO) SOI	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Povprečje po mNK	1,91	0,14	1,85	1,84
Povprečna sprememba po mNK [95-% IZ]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [−0,13; 0,16]	
Vrednost p	< 0,0001		0,844	

SOI: sprememba od izhodišča; IZ: interval zaupanja; KLB: kronična ledvična bolezen; CMA: celotna množica za analizo; Hb: hemoglobin; mNK: metoda najmanjših kvadratov; ND: ni izvedeno; NDD: niso bili odvisni od dialize; PP: po protokolu; SO: standardni odklon.

^a Odziv Hb v prvih 24 tednih.

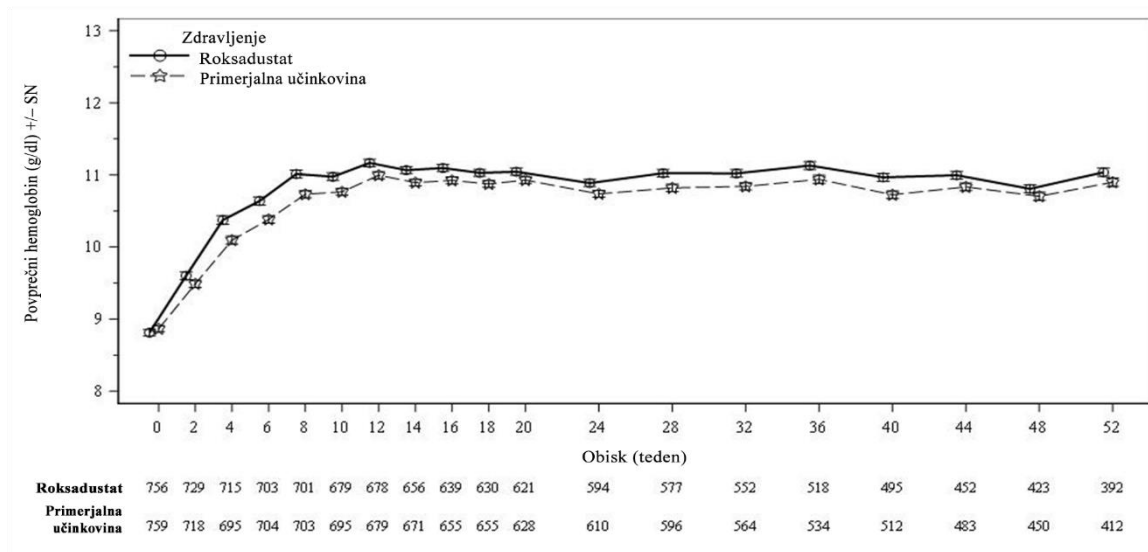
^b Sprememba ravni Hb glede na izhodiščno vrednost od 28. do 36. tedna.

Bolniki DD s KLB

Razvoj ravni Hb med zdravljenjem

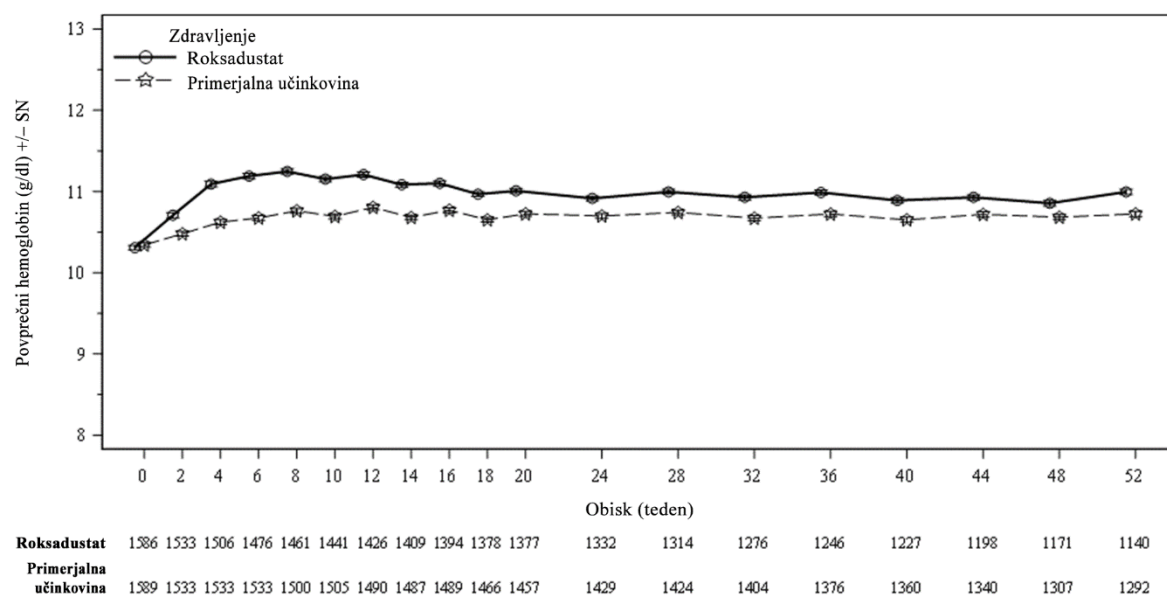
V kliničnih študijah je bil roksadustat učinkovit pri doseganju in vzdrževanju ciljnih ravni Hb (10–12 g/dl) pri bolnikih s KLB na dializi, ne glede na prejšnje zdravljenje z ESA (glejte slike 2 in 3).

Slika 2. Povprečni (SN) Hb do 52. tedna (CMA); skupina ID DD (korekcija Hb)



DD: odvisni od dialize; CMA: celotna množica za analizo; Hb: hemoglobin; ID: incidentni; SN: standardna napaka.

Slika 3. Povprečni (SN) Hb (g/dl) do 52. tedna (CMA); podskupina bolnikov DD na stabilni dializi (prehod z ESA)



DD: odvisni od dialize; ESA: zdravilo za spodbujanje eritropoeze; CMA: celotna množica za analizo; Hb: hemoglobin; SN: standardna napaka.

Ključne končne točke učinkovitosti za Hb pri bolnikih DD s KLB

Pri bolnikih DD, ki so potrebovali zdravljenje anemije za korekcijo Hb, in tistih, ki so prešli z zdravljenja z ESA, je od začetka študije do 28.–36. tedna v skupini z roksadustatom prišlo do povečanja ravni Hb; to povečanje je bilo primerljivo s tistim, ki je bilo opaženo v skupini z ESA, in je bilo višje od vnaprej določene meje neinferiornosti $-0,75$ g/dl. Delež bolnikov, ki so dosegli odziv Hb v prvih 24 tednih, je bil podoben v skupinah z roksadustatom in ESA (glejte preglednico 6).

Preglednica 6. Ključne končne točke učinkovitosti za Hb (DD)

Populacija	Bolniki DD			
Vidik	Korekcija Hb		Prehod z ESA	
Končna točka/ Parameter	Skupina ID DD (CMA/PP)		Skupina DD na stabilni dializi (PP)	
	Roksadustat n = 756	ESA n = 759	Roksadustat n = 1 379	ESA n = 1 417
Sprememba ravni Hb (g/dl) glede na izhodiščno vrednost				
Povprečna (SO) izhodiščna vrednost	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Povprečna (SO) SOI	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Povprečje po mNK	2,17	1,89	0,58	0,28
Povprečna sprememba po mNK [95-% IZ]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
Vrednost p	0,0013		< 0,0001	
Delež bolnikov, ki so dosegli odziv Hb ^{a, b}				
Odzivni bolniki, n (%)	453 (59,9)	452 (59,6)	978 (70,9)	959 (67,7)
[95-% IZ]	[56,3; 63,4]	[56,0; 63,1]	[68,4; 73,3]	[65,2; 70,1]
Razlika v deležih [95-% IZ]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Razmerje obetov [95-% IZ]	ND		ND	
Vrednost p	ND		ND	

SOI: sprememba od izhodišča; IZ: interval zaupanja; KLB: kronična ledvična bolezen; DD: odvisni od dialize; ESA: zdravilo za spodbujanje eritropoeze; CMA: celotna množica za analizo; Hb:

hemoglobin; ID: incidentni; mNK: metoda najmanjših kvadratov; ND: ni izvedeno; PP: po protokolu; SO: standardni odklon.

^a Hb v ciljnem razponu od 10,0 do 12,0 g/dl med 28. in 36. tednom brez prejemanja rešilnega zdravljenja v 6 tednih pred in med tem 8-tedenskim ocenjevalnim obdobjem.

^b Podatki v skupini ID DD so bili analizirani samo za obdobje od 28. do 52. tedna.

Rešilno zdravljenje, transfuzija eritrocitov in intravensko železo

Vplivi zdravljenja z roksadustatom na uporabo rešilnega zdravljenja, transfuzijo eritrocitov in intravensko železo so navedeni v preglednici 7 (NDD) in preglednici 8 (DD). V kliničnih študijah je roksadustat znižal raven hepcidina (regulatorja presnove železa), znižal raven feritina in povečal raven železa v serumu, pri čemer je bila nasičenost transferina stabilna; vse navedeno so ocenili glede na čas kot kazalnike zaloge železa.

Holesterol v lipoproteinu nizke gostote (LDL)

Vplivi zdravljenja z roksadustatom na LDL-holesterol so navedeni v preglednicah 7 in 8. Pri bolnikih, ki so prejeli roksadustat, so se povprečne ravni holesterola v lipoproteinu nizke gostote (LDL - low-density lipoprotein) in lipoproteinu visoke gostote (HDL - high density lipoprotein) znižale v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ali ESA. Vpliv na LDL-holesterol je bil bolj izrazit; vodil je do zmanjšanja razmerja LDL/HDL in je bil opažen ne glede na uporabo statinov.

Preglednica 7. Druge končne točke učinkovitosti: uporaba rešilnega zdravljenja, mesečna uporaba intravenskega železa in sprememba ravni LDL-holesterola glede na izhodiščno vrednost (NDD)

Populacija	Bolniki NDD s KLB			
Intervencija	Korekcija		Korekcija	
Končna točka/parameter	Skupina NDD (CMA)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roksadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roksadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292
Število bolnikov z rešilnim zdravljenjem, n (%)*	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
Erci	118 (5,0)	240 (12,9)		
I.v. železo	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Razmerje ogroženosti	0,19		ND	
95-% IZ	0,16; 0,23			
Vrednost p	< 0,0001			
Število bolnikov z i.v. železom, n (%)†	ND		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Razmerje ogroženosti			0,45	
95-% IZ			0,26; 0,78	
Vrednost p			0.004	

Populacija	Bolniki NDD s KLB			
Intervencija	Korekcija		Korekcija	
Končna točka/parameter	Skupina NDD (CMA)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roksadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roksadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292
Sprememba ravni LDL-holesterola (mmol/l) glede na izhodiščno vrednost v obdobju med 12. in 28. tednom[‡]				
Analiza z uporabo modela ANCOVA				
Povprečje po mNK	−0,446	0,066	−0,356	0,047
95-% IZ	−0,484; −0,409	0,017; 0,116	−0,432; −0,280	−0,033; 0,127
Povprečna sprememba po mNK (primerjalno zdravilo R)	−0,513		−0,403	
95-% IZ	−0,573; −0,453		−0,510; −0,296	
Vrednost p	< 0,0001		< 0,001	

Vrednosti p, navedene za skupino NDD, so nominalne vrednosti p.

ANCOVA: analiza kovariance; IZ: interval zaupanja; ESA: zdravilo za spodbujanje eritropoeze; CMA: celotna množica za analizo; IR: incidenčna stopnja (na 100 bolnik-let, pri katerih obstaja tveganje); i.v.: intravenski; LDL: lipoprotein nizke gostote; mNK: metoda najmanjših kvadratov; ND: ni izvedeno; NDD: niso bili odvisni od dialize; R: roksadustat; Erci: eritrociti;

* Za uporabo rešilnega zdravljenja je bila skupina NDD analizirana do 52. tedna.

† Med 1. in 36. tednom.

‡ Sprememba ravni LDL-holesterola glede na izhodiščno vrednost je bila za študijo OLYMPUS (D5740C00001) ocenjena samo v 24. tednu.

Preglednica 8. Druge končne točke učinkovitosti: uporaba rešilnega zdravljenja, mesečna uporaba intravenskega železa in sprememba ravni LDL-holesterola glede na izhodiščno vrednost (DD)

Populacija	Bolniki DD s KLB			
Intervencija	Korekcija		Prehod	
Končna točka/ Parameter	Skupina ID DD (CMA)		Skupina DD na stalni dializi (CMA)	
	Roksadustat n = 756	ESA n = 759	Roksadustat n = 1 586	ESA n = 1 589
Mesečna povprečna vrednost i.v. železa v obdobju od 28. do 52. tedna (mg)*				
N	606	621	1 414	1 486
Povprečje (SO)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Sprememba ravni LDL-holesterola (mmol/l) glede na izhodiščno vrednost v obdobju med 12. in 28. tednom				
Analiza z uporabo modela ANCOVA				
Povprečje po mNK	−0,610	−0,157	−0,408	−0,035
95-% IZ	−0,700; −0,520	−0,245; −0,069	−0,449; −0,368	−0,074; 0,003
Povprečna sprememba po mNK (primerjalno zdravilo R)	−0,453		−0,373	
95-% IZ	−0,575; −0,331		−0,418; −0,328	
Vrednost p	< 0,0001		< 0,0001	

Vrednosti p, navedene za skupino ID DD in skupino DD na stalni dializi, so nominalne vrednosti p. ANCOVA: analiza kovariance; IZ: interval zaupanja; KLB: kronična ledvična bolezen; DD: odvisni od dialize; ESA: zdravilo za spodbujanje eritropoeze; CMA: celotna množica za analizo; ID: incidentna dializa; i.v.: intravenski; LDL: lipoprotein nizke gostote; mNK: metoda najmanjših kvadratov; R: roksadustat.

* Obdobje za študijo PYRENEES (1517-CL-0613) je bilo do 36. tedna, obdobje za študijo ROCKIES (D5740C0002) pa je bilo od 36. tedna do konca študije.

V študiji z bolniki na dializi SIERRAS (FGCL-4592-064) je med zdravljenjem transfuzijo eritrocitov prejel znatno nižji delež bolnikov v skupini z roksadustatom v primerjavi s skupino z EPO-alfa (12,5 % v primerjavi z 21,1 %); številsko zmanjšanje ni bilo statistično pomembno v študiji ROCKIES (D5740C00002) (9,8 % v primerjavi s 13,2 %).

Izidi, o katerih so poročali bolniki, ki niso bili na dializi

V študiji DOLOMITES (1517-CL-0610) je bila dokazana neinferiornost roksadustata glede na darbepoetin v zvezi s SF-36 PF in SF-36 VT.

Izidi, o katerih so poročali bolniki na dializi

V študiji PYRENEES (1517-CL-0613) je bila dokazana neinferiornost roksadustata glede na ESA v zvezi s spremembami SF-36 PF in SF-36 VT od izhodiščne vrednosti do 12.–28. tedna.

Klinična varnost

Metaanaliza združenih presojanih kardiovaskularnih dogodkov

Metaanaliza presojanih glavnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov (MACE - major adverse cardiovascular events; smrtnost iz vseh vzrokov [ACM -all-cause mortality], miokardni infarkt, kap) in dogodkov MACE+ (ACM, miokardni infarkt, kap in hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris ali kongestivnega srčnega popuščanja) iz programa študije 3. faze je bila izvedena pri 8 984 bolnikih.

Izidi za MACE, MACE+ in ACM so predstavljeni za tri nabore podatkov z uporabo združenega razmerja ogroženosti (RO) in njegovega 95-odstotnega intervala zaupanja (IZ). Trije nabori podatkov vključujejo:

- združen nabor podatkov skupine bolnikov NDD, nadzorovane s placebom, za korekcijo Hb [vključuje bolnike iz študij OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) in ALPS (1517-CL-0608); glejte preglednico 4];
- združen nabor podatkov skupin bolnikov NDD in ID-DD, nadzorovanih z ESA, za korekcijo Hb [vključuje bolnike iz študij DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) ter bolnike ID-DD iz študij SIERRAS (FGCL-4592-064) in ROCKIES (D5740C00002); glejte preglednico 4];
- združen nabor podatkov skupine bolnikov DD na stabilni dializi, nadzorovane z ESA, za prehod z ESA [vključuje bolnike iz študije PYRENEES (1517-CL-0613) ter bolnike DD na stabilni dializi iz študij ROCKIES (D5740C00002) in SIERRAS (FGCL-4592-064); glejte preglednico 4].

MACE, MACE+ in ACM v naboru bolnikov s KLB, ki niso bili odvisni od dialize in so bili nadzorovani s placebom, za korekcijo Hb

Pri bolnikih NDD je analiza za MACE, MACE+ in ACM od analiz med zdravljenjem vključevala vse podatke od začetka zdravljenja v študiji do 28 dni po koncu spremljanja zdravljenja. V analizah med zdravljenjem so uporabili Coxov model, utežen obratno za verjetnost krnjenja (metoda IPCW), z namenom korekcije razlik v trajanju spremljanja med roksadustatom in placebom, vključno s prepoznanimi dejavniki, ki prispevajo k povečanemu tveganju in predčasni ukinitvi, zlasti odločilnimi dejavniki za ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (eGFR) ter ravno Hb v izhodišču in skozi čas. Ni znano, ali je s tem modelom povezana še kakšna preostala pristranost zaradi motečih dejavnikov. Razmerja ogroženosti za analize med zdravljenjem so bila 1,26; 1,17 oziroma 1,16 (glejte preglednico 9). Analize z namenom zdravljenja (NZ) so vključevale vse podatke od začetka zdravljenja v študiji do konca spremljanja varnosti po zdravljenju. Analiza NZ je bila vključena za prikaz neravnovesja pri porazdelitvi tveganja v korist placeba v analizi med zdravljenjem, vendar analize NZ običajno prikazujejo zmanjšanje učinka zdravljenja z zdravili v študiji in v njih ni mogoče

popolnoma izključiti pristranskosti, zlasti zato ker je rešilno zdravljenje z ESA bilo uvedeno po ukinitvi zdravljenja v študiji. Razmerja ogroženosti so bila 1,10; 1,07 in 1,08 z zgornjimi mejami 95-odstotnega intervala zaupanja za razmerja ogroženosti 1,27; 1,21 oziroma 1,26.

Preglednica 9. Kardiovaskularna varnost in smrtnost v skupini NDD, nadzorovani s placebom, za korekcijo Hb

za rokersko HB

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roksadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roksadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884
Med zdravljenjem						
Število bolnikov z dogodki (%)	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
RO (95-% IZ)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
NZ						
Število bolnikov z dogodki (%)	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
RO (95-% IZ)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: smrtnost iz vseh vzrokov; ACM je sestavni del MACE/MACE+; IZ: interval zaupanja; FAIR: incidenčna stopnja, prilagojena za spremljanje (število bolnikov z dogodkom/100 bolnik-let); RO: razmerje ogroženosti; NZ: namen zdraviti; MACE: glavni neželeni kardiovaskularni dogodek (smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida in/ali kap); MACE+: glavni neželeni kardiovaskularni dogodek, vključno s hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris in/ali kongestivnega srčnega popuščanja.

MACE, MACE+ in ACM v naboru bolnikov s KLB, ki niso bili odvisni od dialize in ki so bili odvisni od incidentne dialize ter nadzorovani z ESA, za korekcijo Hb

V vidiku korekcije Hb so bile pri bolnikih NDD in ID-DD izhodiščne lastnosti in stopnje ukinitve zdravljenja primerljive med združenimi bolniki, ki so prejeli roksadustat, in združenimi bolniki, ki so prejeli ESA. Analiza za MACE, MACE+ in ACM med zdravljenjem je pokazala razmerja ogroženosti 0,79; 0,78 oziroma 0,78 z zgornjimi mejami 95-odstotnega intervala zaupanja za razmerja ogroženosti 1,02; 0,98 oziroma 1,05 (glejte preglednico 10). Analize med zdravljenjem niso dokazale povečanega tveganja za kardiovaskularno varnost ali smrtnost pri roksadustatu v primerjavi z ESA pri bolnikih s KLB, ki potrebujejo korekcijo Hb.

Preglednica 10. Kardiovaskularna varnost in smrtnost v skupini, nadzorovani z ESA, za korekcijo Hb

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadusta t n = 1 083	ESA n = 1 059	Roksadusta t n = 1 083	ESA n = 1 059	Roksadusta t n = 1 083	ESA n = 1 059
Med zdravljenjem						
Število dogodkov (%)	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
RO (95-% IZ)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: smrtnost iz vseh vzrokov; ACM je sestavni del MACE/MACE+; IZ: interval zaupanja; ESA: zdravilo za spodbujanje eritropoeze; RO: razmerje ogroženosti; IR: incidenčna stopnja (število bolnikov z dogodkom/100 bolnik-let); MACE: glavni neželeni kardiovaskularni dogodek (smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida in/ali kap); MACE+: glavni neželeni kardiovaskularni dogodek, vključno s hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris in/ali kongestivnega srčnega popuščanja.

MACE, MACE+ in ACM v naboru bolnikov s KLB, ki so bili odvisni od dialize in na stabilni dializi ter nadzorovani z ESA, za prehod z ESA

Pri bolnikih DD na stabilni dializi, ki so prehajali z ESA, so rezultati analize za MACE, MACE+ in ACM med zdravljenjem pokazali razmerja ogroženosti 1,18; 1,03 oziroma 1,23 z zgornjimi mejami 95-odstotnega intervala zaupanja za razmerja ogroženosti 1,38; 1,19 oziroma 1,49 (glejte preglednico 11). Rezultate iz preglednice 11 je treba razlagati previdno, ker so bolniki, dodeljeni za prejetje roksadustata, prešli z ESA na začetku študije, pri čemer lahko vpliv inherentnega tveganja pri prehodu na katero koli novo zdravljenje v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja s stabilizirano ravno Hb moti opažene rezultate in zato ocen učinkov zdravljenja ni mogoče zanesljivo primerjati.

Preglednica 11. Kardiovaskularna varnost in smrtnost v skupini DD na stabilni dializi, nadzorovani z ESA, za prehod z ESA

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadusta t n = 1 594	ESA n = 1 594	Roksadusta t n = 1 594	ESA n = 1 594	Roksadusta n = 1 594	ESA n = 1 594
Med zdravljenjem						
Število bolnikov z dogodki (%)	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
RO (95-% IZ)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: smrtnost iz vseh vzrokov; ACM je sestavni del MACE/MACE+; IZ: interval zaupanja; ESA: zdravilo za spodbujanje eritropoeze; RO: razmerje ogroženosti; IR: incidenčna stopnja (število bolnikov z dogodkom/100 bolnik-let); MACE: glavni neželeni kardiovaskularni dogodek (smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida in/ali kap); MACE+: glavni neželeni kardiovaskularni dogodek, vključno s hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris in/ali kongestivnega srčnega popuščanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Plazemska izpostavljenost roksadustatu (področje pod krivuljo plazemske koncentracije zdravila v odvisnosti od časa [AUC] in najvišje koncentracije v plazmi [C_{max}]) je sorazmerna z odmerkom v priporočenem razponu terapevtskih odmerkov. Pri režimu odmerjanja trikrat tedensko so koncentracije roksadustata v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v enem tednu (3 odmerki) ob minimalnem kopičenju. Farmakokinetika roksadustata se sčasoma ne spremeni.

Absorpcija

Najvišje koncentracije v plazmi (C_{max}) so običajno dosežene 2 uri po odmerku na tešče.

Jemanje roksadustata s hrano je zmanjšalo C_{max} za 25 %, ni pa spremenilo AUC v primerjavi z jemanjem na tešče. Zato se lahko roksadustat jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Roksadustat se pri ljudeh močno veže na beljakovine v plazmi (približno 99 %), predvsem na albumin. Razmerje vsebnosti kri/plazma je pri roksadustatu 0,6. Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 24 l.

Biotransformacija

Na podlagi *podatkov in vitro* je roksadustat substrat za encima CYP2C8 in UGT1A9 ter za BCRP, OATP1B1, OAT1 in OAT3. Roksadustat ni substrat za OATP1B3 ali P-gp. Roksadustat se primarno presnavlja v hidroksiroksadustat in roksadustat-O-glukuronid. Nespremenjeni roksadustat je bil glavna krožeča komponenta v človeški plazmi; noben zaznaven presnovek v človeški plazmi ni predstavljal več kot 10 % celotne izpostavljenosti snovi, povezani z zdravilom, in opaženi niso bili nobeni presnovki, specifični za človeka.

Izločanje

Povprečni efektivni razpolovni čas ($t_{1/2}$) roksadustata je približno 15 ur pri bolnikih s KLB. Opažen skupni telesni očistek (CL/F) roksadustata je 1,1 l/h pri bolnikih s KLB, ki niso na dializi, in 1,4 l/h pri bolnikih s KLB na dializi. Roksadustat in njegovi presnovki se s hemodializo bistveno ne odstranijo.

Pri peroralni uporabi radioaktivno označenega roksadustata pri zdravih preiskovancih je bil povprečni prestrežek radioaktivnosti 96 % (50 % v blatu, 46 % v urinu). V blatu se je 28 % odmerka izločilo kot nespremenjeni roksadustat. V urinu sta se kot nespremenjeni roksadustat izločila manj kot 2 % odmerka.

Posebne populacije

Vplivi starosti, spola, telesne mase in rase

Na osnovi starosti (≥ 18 let), spola, rase, telesne mase, delovanja ledvic (eGFR) ali dializnega statusa pri odraslih bolnikih z anemijo zaradi KLB niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki roksadustata.

Hemodializa

Pri bolnikih s KLB, ki so bili odvisni od dialize, niso bile opažene znatne razlike v vrednostih farmakokinetičnih parametrov, ko se je roksadustat jemal 2 uri pred hemodializo ali 1 uro po njej. Dializa je zanemarljiva pot skupnega očistka roksadustata.

Okvara jeter

Po enem odmerku 100 mg roksadustata je bila povprečna vrednost AUC roksadustata za 23 % višja, povprečna vrednost C_{max} pa za 16 % nižja pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi klasifikaciji) in normalnim delovanjem ledvic v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter in ledvic. Pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi klasifikaciji) in normalnim delovanjem ledvic se je vrednost AUC_{inf} za nevezani roksadustat povečala (+70 %) v primerjavi z zdravimi preiskovanci.

Farmakokinetike roksadustata pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi klasifikaciji) niso preučevali.

Medsebojno delovanje zdravil

Na podlagi podatkov *in vitro* je roksadustat inhibitor za CYP2C8, BCRP, OATP1B1 in OAT3 (glejte poglavje 4.5). Sočasno jemanje roksadustata ni vplivalo na farmakokinetiko rosiglitazona (zmerno občutljiv substrat za CYP2C8). Roksadustat je morda inhibitor črevesnega, ne pa tudi jetrnega encima UGT1A1, pri čemer ni pokazal inhibicije drugih encimov za presnavljanje CYP ali prenašalcev ali indukcije encimov CYP pri klinično relevantnih koncentracijah. Peroralno oglje za adsorpcijo ali omeprazol nimata klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko roksadustata. Klopidoogrel nima učinka na izpostavljenost roksadustatu pri bolnikih s KLB.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih

V 26-tedenski študiji s ponavljajočimi odmerki v presledkih pri podganah Sprague-Dawley ali Fisher z roksadustatom pri približno od 4- do 6-kratni skupni vrednosti AUC pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD -Maximum Recommended Human Dose) so izsledki histopatoloških preiskav med drugim pokazali valvulopatije aortnih in atrioventrikularnih zaklopk (A-V). Ti izsledki so bili opaženi pri preživelih živalih ob koncu študije in pri poginjajočih živalih, ki so bile usmrčene predčasno. Poleg tega izsledki niso bili povsem reverzibilni, saj so bili opaženi tudi pri živalih ob koncu 30-dnevnega obdobja okrevanja.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri zdravih živalih so opazili pretirano farmakološko delovanje, ki je povzročilo čezmerno eritropoezo.

Pri podganah so pri približno 2-kratni skupni vrednosti AUC pri MRHD opazili hematološke spremembe, kot sta zmanjšano število trombocitov v obtoku in podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa in protrombinskega časa. Opazili so strdke v kostnem mozgu (sistemska izpostavljenost približno 7-kratne skupne vrednosti AUC pri MRHD pri podganah), ledvicah (sistemska izpostavljenost približno 5- do 6-kratne skupne vrednosti AUC pri MRHD pri podganah), pljučih (sistemska izpostavljenost približno 8- oziroma 2-kratne skupne vrednosti AUC pri MRHD pri podganah oziroma javanskih makakih) in srcu (sistemska izpostavljenost približno od 4- do 6-kratne skupne vrednosti AUC pri MRHD pri podganah).

Varnost za možgane

V 26-tedenski študiji s ponavljajočimi odmerki v presledkih pri podganah Sprague-Dawley so pri eni živali pri približno 6-kratni skupni vrednosti AUC pri MRHD izsledki histoloških preiskav pokazali nekrozo možganov in gliozo. Pri podganah Fisher, pri katerih je zdravljenje potekalo enako dolgo, so možgansko/hipokampalno nekrozo opazili pri skupno štirih živalih pri približno od 3- do 5-kratni skupni vrednosti AUC pri MRHD.

Pri javanskih makakih, ki so 22 ali 52 tednov prejeli odmerke roksadustata v presledkih, ni bilo podobnih izsledkov pri sistemske izpostavljenosti do približno 2-kratne skupne vrednosti AUC pri MRHD.

Kancerogenost in mutagenost

Roksadustat je bil negativen na *in vitro* Amesovem testu mutagenosti, *in vitro* testu kromosomskih aberacij v človeških limfocitih iz periferne krvi in *in vivo* testu mikronukleusa pri miših pri 40-kratnem MRHD glede na enakovreden odmerek pri ljudeh.

V študijah kancerogenosti pri miših in podganah so živali prejemale roksadustat pri kliničnem režimu odmerjanja trikrat tedensko. Zaradi hitrega očistka roksadustata pri glodavcih sistemska izpostavljenost ni bila stalna v celotnem obdobju odmerjanja. Zaradi tega so možni neciljni kancerogeni vplivi lahko podcenjeni.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri miših so opazili znaten porast incidence pljučnega bronhoalveolarnega karcinoma v skupinah z majhnim in velikim odmerkom (sistemska izpostavljenost približno 1-kratne in približno 3-kratne skupne vrednosti AUC pri MRHD). Pri samicah v skupini z velikim odmerkom (sistemska izpostavljenost približno 3-kratne skupne vrednosti AUC pri MRHD) so opazili znaten porast podkožnega fibrosarkoma.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah so opazili znaten porast incidence adenomov mlečne žleze pri srednji velikosti odmerka (sistemska izpostavljenost nižja od 1-kratne skupne vrednosti AUC pri MRHD). Vendar pa izsledek ni bil odvisen od odmerka, poleg tega je bila incidenca te vrste tumorja nižja pri največjem preskušenem odmerku (sistemska izpostavljenost približno 2-kratne skupne vrednosti AUC pri MRHD), zato se ni štel kot povezan s preskusom.

V kliničnih študijah niso poročali o podobnih izsledkih kot v študijah kancerogenosti pri miših in podganah.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Roksadustat ni imel nobenega vpliva na parjenje ali plodnost pri zdravljenih samcih ali samicah podgan pri izpostavljenosti, ki je bila približno 4-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri MRHD. Vendar pa je na ravni brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL) pri samcih podgan prišlo do zmanjšanja teže epididimisov in seminalnih vezikul (s tekočino), kar pa ni vplivalo na plodnost samcev. Vrednost NOEL za izsledke v zvezi z moškimi reproduktivnimi organi je bila 1,6-krat večja od MRHD. Pri samicah podgan se je pri tej velikosti odmerka povečalo število neživih zarodkov in izgub ploda po ugnazdenju v primerjavi s kontrolno skupino živali.

Rezultati študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri podganah in kuncih so pokazali zmanjšanje povprečne telesne mase ploda ali mladiča, povečanje povprečne teže posteljice in večjo stopnjo splavov in umrljivosti mladičev.

Pri brejih podganah Sprague-Dawley, ki so prejemale roksadustat vsak dan od ugnezdenja do zapiranja trdega neba (7.–17. dan brejosti), je prišlo do zmanjšanja telesne mase ploda in več sprememb na skeletu pri približno 6-kratni skupni vrednosti AUC pri MRHD. Roksadustat ni imel nobenega vpliva na preživetje ploda po ugnezdenju.

Breje samice kuncev New Zealand so prejemale roksadustat vsak dan od 7. dneva brejosti do 19. dneva brejosti, na 29. dan brejosti pa je bil izveden carski rez. Uporaba roksadustata pri sistemski izpostavljenosti do približno 3-kratne skupne vrednosti AUC pri MRHD ni pokazala nobenih izsledkov pri zarodku/plodu. Vendar pa je ena samica splavila pri približno 1-kratni skupni vrednosti AUC pri MRHD, dve samici pa sta splavili pri približno 3-kratni skupni vrednosti AUC pri MRHD; samici, ki sta splavili, sta imeli prenizko telesno težo.

V študijah perinatalnega ali postnatalnega razvoja pri podganah Sprague-Dawley so breje samice prejemale roksadustat vsak dan od 7. dneva brejosti do 20. dneva sesanja. V obdobju sesanja je bila pri mladičih samic, ki so prejemale roksadustat pri približno 2-kratni skupni vrednosti C_{max} pri MRHD, ugotovljena visoka stopnja smrtnosti v obdobju pred odstavitvijo; te mladiče so ob odstavitvi usmrtili. Pri mladičih samic, ki so prejemale roksadustat v odmerkih s sistemsko izpostavljenostjo, približno 3-krat večjo od izpostavljenosti pri človeku pri MRHD, se je pokazalo pomembno zmanjšanje stopnje preživetja v 21 dneh po skotitvi (laktacijski indeks) v primerjavi z mladiči iz kontrolnih legel.

V študiji navzkrižne skrbi za mladiče so bili najizrazitejši vplivi na sposobnost preživetja podganjih mladičev opaženi pri mladičih, ki so bili roksadustatu izpostavljeni šele postnatalno, sposobnost preživetja mladičev, ki so bili roksadustatu izpostavljeni pred skotitvijo, pa je bila nižja kot pri neizpostavljenih mladičih.

Študija navzkrižne skrbi za mladiče, v kateri so mladiči neizpostavljenih podgan sesali pri samicah, ki so prejemale roksadustat (odmerek, enakovreden približno 2-kratnemu MRHD), je pokazala roksadustat v plazmi mladičev, kar dokazuje prenos zdravila prek mleka. V mleku teh samic je bil roksadustat. Pri mladičih, ki so bili izpostavljeni mleku, ki je vseboval roksadustat, je bila stopnja preživetja nižja (85,1 %) kot pri mladičih nezdravljenih samic, ki so sesali pri nezdravljenih samicah (98,5-odstotna stopnja preživetja). Povprečna telesna masa preživelih mladičev, ki so bili izpostavljeni roksadustatu v obdobju sesanja, je bila prav tako nižja kot pri kontrolni skupini mladičev (brez izpostavljenosti *in utero* – brez izpostavljenosti v mleku).

Kardiovaskularna varnost

Farmakološka študija kardiovaskularne varnosti je pokazala povečanje frekvence srčnega utripa po enem odmerku 100 mg/kg roksadustata pri opicah. Vpliva na hERG ali EKG ni bilo. Dodatne farmakološke študije varnosti pri podganah so pokazale, da je roksadustat pri približno šestkratni izpostavljenosti pri MRHD zmanjšal skupni periferni upor, ki mu je sledilo refleksno povišanje frekvence srčnega utripa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Laktoza monohidrat

Mikrokristalna celuloza (E460 (i))

Premreženi natrijev karmelozat (E468)

Povidon (E1201)

Magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

Polivinil alkohol (E1203)

Smukec (E553b)

Makrogol (E1521)

Barvilo alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka (E129)

Titanov dioksid (E171)

Lecitin (soja) (E322)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki iz PVC/aluminija v škatlah, ki vsebujeta 12 x 1 in 36 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/21/1574/001–005

36 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/21/1574/006–010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 08. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Evrenzo 20 mg filmsko obložene tablete
roksadustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg roksadustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, sledi sojinega lecitina in barvilo alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka (E129).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

12 x 1 filmsko obložena tableta
36 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablet ne smete žvečiti, prelomiti ali drobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1574/001 12 filmsko obloženih tablet
EU/1/21/1574/006 36 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

evrenzo 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Evrenzo 20 mg tablete
roksadustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Evrenzo 50 mg filmsko obložene tablete
roksadustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg roksadustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, sledi sojinega lecitina in barvilo alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka (E129).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

12 x 1 filmsko obložena tableta
36 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablet ne smete žvečiti, prelomiti ali drobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1574/002	12 filmsko obloženih tablet
EU/1/21/1574/007	36 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

evrenzo 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Evrenzo 50 mg tablete
roksadustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Evrenzo 70 mg filmsko obložene tablete
roksadustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 70 mg roksadustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, sledi sojinega lecitina in barvilo alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka (E129).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

12 x 1 filmsko obložena tableta
36 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablet ne smete žvečiti, prelomiti ali drobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1574/003	12 filmsko obloženih tablet
EU/1/21/1574/008	36 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

evrenzo 70 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Evrenzo 70 mg tablete
roksadustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Evrenzo 100 mg filmsko obložene tablete
roksadustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg roksadustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, sledi sojinega lecitina in barvilo alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka (E129).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

12 x 1 filmsko obložena tableta
36 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablet ne smete žvečiti, prelomiti ali drobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1574/004	12 filmsko obloženih tablet
EU/1/21/1574/009	36 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

evrenzo 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Evrenzo 100 mg tablete
roksadustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Evrenzo 150 mg filmsko obložene tablete
roksadustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg roksadustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, sledi sojinega lecitina in barvilo alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka (E129).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

12 x 1 filmsko obložena tableta
36 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablet ne smete žvečiti, prelomiti ali drobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1574/005 12 filmsko obloženih tablet
EU/1/21/1574/010 36 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

evrenzo 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Evrenzo 150 mg tablete
roksadustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Evrenzo 20 mg filmsko obložene tablete
Evrenzo 50 mg filmsko obložene tablete
Evrenzo 70 mg filmsko obložene tablete
Evrenzo 100 mg filmsko obložene tablete
Evrenzo 150 mg filmsko obložene tablete
roksadustat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Evrenzo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Evrenzo
3. Kako jemati zdravilo Evrenzo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Evrenzo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Evrenzo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Evrenzo

Evrenzo je zdravilo, ki poveča število rdečih krvnih celic in raven hemoglobina v krvi. Vsebuje učinkovino roksadustat.

Za kaj uporabljamo zdravilo Evrenzo

Zdravilo Evrenzo se uporablja za zdravljenje odraslih s simptomatsko anemijo, ki se pojavi pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Pri anemiji imate premalo rdečih krvnih celic, vaša raven hemoglobina pa je prenizka. Posledično vaše telo morda ne dobi dovolj kisika. Anemija lahko povzroči simptome, kot so utrujenost, šibkost in zasoplost.

Kako deluje zdravilo Evrenzo

Roksadustat, učinkovina v zdravilu Evrenzo, deluje tako, da poveča raven HIF, snovi v telesu, ki spodbudi nastajanje rdečih krvnih celic, ko so ravni kisika nizke. S povečanjem ravni HIF zdravilo spodbudi nastajanje rdečih krvnih celic in poveča raven hemoglobina (beljakovine v rdečih krvnih celicah, ki prenaša kisik). S tem se izboljša preskrba telesa s kisikom, simptomi anemije pa se lahko ublažijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Evrenzo

Ne jemljite zdravila Evrenzo

- ne uporabljajte tega zdravila, če ste alergični na arašide ali sojo; zdravilo Evrenzo namreč vsebuje sojin lecitin;
- če ste alergični na roksadustat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči več kot 6 mesecev (prav tako je bolje, da tega zdravila ne uporabljate v zgodnji nosečnosti – glejte poglavje o nosečnosti);
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Evrenzo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate epilepsijo oziroma ste kdaj imeli epileptične krče ali napade krčev;
- če imate znake in simptome okužbe, ki lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, potenje ali mraženje, bolečine v žrelu, izcedek iz nosu, zasoplost, občutek šibkosti, zmedenost, kašelj, bruhanje, drisko ali bolečino v želodcu, pekoč občutek ob uriniranju, pordelo ali bolečo kožo ali rane na telesu;
- če imate motnjo v delovanju jeter.

Kronična ledvična bolezen in anemija lahko povečata tveganje za kardiovaskularne dogodke in smrt. Obvladovanje anemije je pomembno. Zdravnik bo spremljal vaš hemoglobin in upošteval vašo shemo zdravljenja, saj lahko tudi zdravljenje anemije in prehodi med zdravljenji anemije negativno vplivajo na vaše kardiovaskularno zdravje.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če se vam pojavijo krvni strdki:
 - v venah nog (globoka venska tromboza ali GVT), kar se lahko kaže z znaki, ki vključujejo bolečino v nogah in/ali otekanje nog, krče ali občutek toplote v prizadeti nogi;
 - v pljučih (pljučna embolija ali PE), kar se lahko kaže z znaki, ki vključujejo nenadno zasoplost, bolečino v prsih (običajno se poslabša z dihanjem), občutek tesnobe, omotico, vrtoglavico ali omedlevico, pospešeno bitje srca, kašljanje (občasno z izkašljevanjem krvi);
 - v hemodializnem pristopu (tromboza žilnega pristopa ali VAT), zaradi katerega žilni pristop preneha delovati; to se lahko kaže z znaki, ki vključujejo otekanje, rdečino, otrdelost ali odebeljenost kože okoli pristopa, izcedek na mestu pristopa, neobčutenje vibriranja nad mestom pristopa;
- če imate epileptični napad (epileptične krče ali napad krčev) ali možne opozorilne znake, da bi lahko prišlo do napada, npr. glavobol, razdražljivost, strah, zmedenost ali neobičajno počutje;
- če imate znake in simptome okužbe, ki vključujejo povišano telesno temperaturo, potenje ali mraženje, bolečine v grlu, izcedek iz nosu, zasoplost, občutek šibkosti ali omedlevice, zmedenost, kašelj, bruhanje, drisko ali bolečino v želodcu, pekoč občutek ob uriniranju, pordelo ali bolečo kožo ali rane na telesu;
- če imate znake in simptome možganske kapi (cerebrovaskularni dogodki), ki vključujejo nenadno šibkost ali odrevenelost obraza, roke ali noge, zlasti na eni strani telesa, nenadno zmedenost, težave z govorjenjem ali razumevanjem, nenadne težave z vidom enega ali obeh oči, hud glavobol, izgubo zavesti ali omedlevico, epileptične napade, izgubo koordinacije, izgubo ravnotežja.

Nepravilna uporaba zdravila lahko privede do povečanja števila krvnih celic in posledično zgosti kri. To lahko povzroči smrtno nevarne težave s srcem ali krvnimi žilami.

Otroci in mladostniki

Zdravila Evrenzo ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, saj ni dovolj informacij o uporabi zdravila v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Evrenzo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Evrenzo lahko vpliva na delovanje drugih zdravil ali pa lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Evrenzo.

Zdravnika ali farmacevta zlasti obvestite, če ste jemali ali jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za zmanjšanje ravni fosfata v krvi (imenovana fosfatni vezalci) ali druga zdravila oziroma prehranska dopolnila, ki vsebujejo kalcij, železo, magnezij ali aluminij (imenovane večvalentni kationi), npr. sevelamerijev karbonat ali kalcijev acetat. Zdravilo Evrenzo morate vzeti vsaj 1 uro po teh zdravilih ali prehranskih dopolnilih, saj se v nasprotnem primeru roksadustat v vašem telesu ne bo pravilno absorbiral;
- zdravilo za zdravljenje protina, imenovano probenecid;
- zdravila, ki se uporabljajo za zmanjševanje holesterola, npr. simvastatin, atorvastatin ali rosuvastatin (imenovana tudi „statini“) ali gemfibrozil;
- druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje anemije, kot so zdravila za spodbujanje eritropoeze (ESA).

Če običajno jemljete katero koli od teh zdravil, vam ga lahko zdravnik zamenja in predpiše drugo zdravilo, dokler se zdravite z zdravilom Evrenzo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom. Zdravilo Evrenzo lahko škoduje nerojenemu otroku. Jemanje zdravila Evrenzo se ne priporoča v prvih 6 mesecih nosečnosti, v zadnjih 3 mesecih nosečnosti pa ga ne smete jemati. Ženske, ki jemljejo zdravilo Evrenzo in lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z zdravilom Evrenzo in še vsaj en teden po zadnjem odmerku zdravila Evrenzo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Če uporabljate hormonsko kontracepcijo, morate uporabljati tudi pregradno metodo, kot je kondom ali diafragma.

Če se zdravite z zdravilom Evrenzo, ne dojite. Ni znano, ali zdravilo Evrenzo prehaja v materino mleko in bi lahko škodovalo otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Kot neželeni učinek se lahko pojavijo epileptični napadi (glejte poglavje 4).

Zdravilo Evrenzo vsebuje laktozo, sojin lecitin in barvilo alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka

Zdravilo Evrenzo vsebuje sladkor (laktozo), sledi arašidov in soje (sojin lecitin) in azo barvilo (alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev ali ste alergični na arašide, sojo ali azo barvila, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Evrenzo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Evrenzo morate jemati.

Zdravnik vam bo redno preverjal raven hemoglobina in odmerek povečal ali zmanjšal glede na vašo raven hemoglobina.

Zdravilo Evrenzo se jemlje skozi usta v obliki tablet.

Jemanje zdravila Evrenzo

- Odmerek zdravila Evrenzo vzemite trikrat na teden, razen če vam zdravnik naroči drugače.
- Zdravila Evrenzo nikoli ne vzemite na zaporedne dneve.

- Zdravilo Evrenzo vsak teden vzemite na iste tri dni.
- Zdravilo Evrenzo se lahko jemlje s hrano ali med dvema obrokom.
- Tablete pogoltnite cele.
- Tablet ne smete žvečiti, prelomiti ali drobiti.

Zdravilo Evrenzo vzemite vsaj 1 uro po tem, ko vzamete zdravila za zmanjšanje ravni fosfata v krvi (imenovana fosfatni vezalci) ali druga zdravila oziroma prehranska dopolnila, ki vsebujejo kalcij, železo, magnezij ali aluminij (imenovane večvalentni kationi).

Shema jemanja odmerkov

Trikrat na teden

Zdravilo Evrenzo je na voljo v pretisnem omotu, ki vsebuje za 4 tedne zdravila (12 tablet), razdeljenega v 4 vrstice. Vsaka vrstica vsebuje za 1 teden zdravila (3 tablete). Poskrbite, da za posamezen teden vzamete tablete iz iste vrstice.

Vaš odmerek znaša od 20 mg trikrat na teden do največ 400 mg trikrat na teden.

Drugačne pogostnosti jemanja odmerkov

Zdravnik se lahko v izjemnih primerih (na podlagi vaše ravni hemoglobina) odloči za zmanjšanje vašega odmerka zdravila Evrenzo na 20 mg dvakrat ali enkrat na teden. V takem primeru vam bo zdravnik razložil, na katere dneve v tednu morate vzeti odmerek.

Odmerek, sestavljen iz več kot 1 tablete

V večini primerov boste potrebovali 1 pretisni omot na mesec. Če za svoj odmerek potrebujete več kot 1 pretisni omot, boste morali na dan odmerka vzeti tableto iz vsakega pretisnega omota. Zdravnik vam bo razložil, kdaj in koliko tablet vzeti.

Zdravnik bo spremljal vašo raven hemoglobina in lahko začasno prekine zdravljenje, če se vam raven hemoglobina preveč poveča. Zdravljenja ne nadaljujte, dokler vam tako ne naroči zdravnik. Zdravnik vam bo povedal, kolikšen odmerek zdravila Evrenzo morate vzeti in kdaj ga morate znova začeti jemati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Evrenzo, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet ali večji odmerek, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Evrenzo

- Nikoli ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če je do naslednjega rednega odmerka več kot 24 ur (1 dan), vzemite pozabljeni odmerek čim prej, naslednji odmerek pa vzemite na naslednji redni dan.
- Če je do naslednjega rednega odmerka manj kot 24 ur (1 dan), izpustite pozabljeni odmerek in naslednji odmerek vzemite na naslednji redni dan.

Če ste prenehali jemati zdravilo Evrenzo

Ne prenehajte jemati tega zdravila, dokler vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri možni neželeni učinki so lahko resni. Takoj se obrnite na zdravnika, če opazite kaj od naslednjega:

- krvni strdek v venah nog (globoka venska tromboza ali GVT) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov);
- krvni strdek v pljučih (pljučna embolija) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov);

- krvni strdek v hemodializnem pristopu (tromboza žilnega pristopa ali VAT), zaradi katerega se žilni pristop zapre ali preneha delovati, če za dializni pristop uporabljate fistulo ali graft (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov);
- možganska kap (cerebrovaskularni dogodek) (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov);
- nizke ravni trombocitov (trombocitopenija) (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov), kar se lahko kaže kot nepojasnjene podplutbe ali kožni izpuščaj v obliki majhnih rdečih lis (imenovane petehije), dolgotrajna krvavitev iz kožnih vreznin, krvavitev iz dlesni ali nosu, kri v urinu ali blatu, krvavitev v očesnih beločnicah;
- epileptični napadi in opozorilni znaki epileptičnih napadov (epileptični krči ali napadi krčev) (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov);
- sepsa, resna ali v redkih primerih smrtno nevarna okužba (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov);
- rdečica in luščenje kože na večjem delu telesa, ki je lahko srbeča ali boleča (eksfoliativni dermatitis) (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- povišana vrednost kalija,
- visok krvni tlak (hipertenzija),
- siljenje na bruhanje (navzea),
- driska,
- otekanje zaradi zastajanja tekočine v okončinah (periferni edem).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- težave s spanjem (nespečnost),
- glavobol,
- bruhanje,
- zaprtje,
- nizke ravni trombocitov (trombocitopenija).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- povišana koncentracija bilirubina v krvi,
- povišana raven bakra v krvi.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- zmanjšanje funkcije ščitnice.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Evrenzo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Evrenzo

Evrenzo 20 mg:

- Učinkovina je roksadustat. Ena tableta vsebuje 20 mg roksadustata.

Evrenzo 50 mg:

- Učinkovina je roksadustat. Ena tableta vsebuje 50 mg roksadustata.

Evrenzo 70 mg:

- Učinkovina je roksadustat. Ena tableta vsebuje 70 mg roksadustata.

Evrenzo 100 mg:

- Učinkovina je roksadustat. Ena tableta vsebuje 100 mg roksadustata.

Evrenzo 150 mg:

- Učinkovina je roksadustat. Ena tableta vsebuje 150 mg roksadustata.

Druge sestavine zdravila so:

- jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat (E468), povidon (E1201), magnezijev stearat (E470b);
- filmska obloga: polivinil alkohol (E1203), smukec (E553b), makrogol (E1521), barvilo alura rdeče AC v obliki aluminijevega laka (E129), titanov dioksid (E171), lecitin (soja) (E322).

Izgled zdravila Evrenzo in vsebina pakiranja

Zdravilo Evrenzo 20 mg so rdeče, ovalne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno številko „20“ na eni strani.

Zdravilo Evrenzo 50 mg so rdeče, ovalne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno številko „50“ na eni strani.

Zdravilo Evrenzo 70 mg so rdeče, okrogle, filmsko obložene tablete z vtisnjeno številko „70“ na eni strani.

Zdravilo Evrenzo 100 mg so rdeče, ovalne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno številko „100“ na eni strani.

Zdravilo Evrenzo 150 mg so rdeče, filmsko obložene tablete mandljeve oblike z vtisnjeno številko „150“ na eni strani.

Zdravilo Evrenzo je na voljo v perforiranem deljivem pretisnem omotu s posameznimi odmerki iz PVC/aluminija v pakiranjih z 12 x 1 filmsko obloženo tableto in 36 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

Proizvajalec

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA IV
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za roksadustat so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o ishemičnih žilnih stanjih v povezavi s centralnim živčnim sistemom iz kliničnih preskušanj, literature in spontanih poročil, vključno s primeri s tesno časovno povezavo, ko je ta neželen učinek po prenehanju zdravljenja izzvenel in se ob ponovni uvedbi zdravljenja z roksadustatom spet povrnil, ter glede na verjeten mehanizem delovanja PRAC meni, da je vzročna povezanost med roksadustatom in možganskim infarktom vsaj smiselno možna. PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo roksadustat, ustrezno spremeniti. Obenem je PRAC glede na izražene pomisleke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da lahko trenutne informacije o trombocitopeniji, navedene v navodilu za uporabo, nakazujejo, da se lahko simptomi, navedeni v poglavju 4, pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov, sklenil, da se informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo roksadustat, spremenijo za preprečitev tega napačnega razumevanja.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za roksadustat odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) roksadustat nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.