

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evrenzo 20 mg comprimate filmate  
Evrenzo 50 mg comprimate filmate  
Evrenzo 70 mg comprimate filmate  
Evrenzo 100 mg comprimate filmate  
Evrenzo 150 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Evrenzo 20 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat conține roxadustat 20 mg.

Evrenzo 50 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat conține roxadustat 50 mg.

Evrenzo 70 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat conține roxadustat 70 mg.

Evrenzo 100 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat conține roxadustat 100 mg.

Evrenzo 150 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat conține roxadustat 150 mg.

### Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 20 mg conține lactoză 40,5 mg, lac de aluminiu roșu Allura AC 0,9 mg și lecitină din soia 0,21 mg.

Fiecare comprimat filmat de 50 mg conține lactoză 101,2 mg, lac de aluminiu roșu Allura AC 1,7 mg și lecitină din soia 0,39 mg.

Fiecare comprimat filmat de 70 mg conține lactoză 141,6 mg, lac de aluminiu roșu Allura AC 2,1 mg și lecitină din soia 0,47 mg.

Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține lactoză 202,4 mg, lac de aluminiu roșu Allura AC 2,8 mg și lecitină din soia 0,63 mg.

Fiecare comprimat filmat de 150 mg conține lactoză 303,5 mg, lac de aluminiu roșu Allura AC 3,7 mg și lecitină din soia 0,84 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

#### Evrenzo 20 mg comprimate

Comprimate ovale (aproximativ 8 mm × 4 mm), de culoare roșie, marcat cu „20” pe o parte.

#### Evrenzo 50 mg comprimate

Comprimate ovale (aproximativ 11 mm × 6 mm), de culoare roșie, marcat cu „50” pe o parte.

#### Evrenzo 70 mg comprimate

Comprimate rotunde (aproximativ 9 mm), de culoare roșie, marcat cu „70” pe o parte.

#### Evrenzo 100 mg comprimate

Comprimate ovale (aproximativ 14 mm × 7 mm), de culoare roșie, marcat cu „100” pe o parte.

#### Evrenzo 150 mg comprimate

Comprimate în formă de migdală (aproximativ 14 mm × 9 mm), de culoare roșie, marcat cu „150” pe o parte.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Evrenzo este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie simptomatică secundară bolii cronice de rinichi (BCR).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu roxadustat trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea anemiei. Toate celelalte cauze ale anemiei trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului cu Evrenzo și când se decide creșterea dozei.

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și complicațiile generale ale bolii; este necesară evaluarea de către un medic a evoluției clinice și a stării individuale a fiecărui pacient. Pe lângă prezența simptomelor de anemie, criteriile precum rata scăderii concentrației de hemoglobină (Hb), răspunsul anterior la tratamentul cu fier și riscul necesității unei transfuzii de eritrocite (RBC) pot fi relevante pentru evaluarea evoluției clinice și a stării individuale a fiecărui pacient.

#### Doze

Doza adecvată de roxadustat trebuie luată pe cale orală de trei ori pe săptămână și nu în zile consecutive.

Doza trebuie individualizată pentru a obține și menține nivelurile țintă de Hb de 10 până la 12 g/dl conform descrierii de mai jos.

Tratamentul cu roxadustat nu trebuie continuat după perioada de 24 de săptămâni de terapie dacă nu se observă creșteri semnificative din punct de vedere clinic ale nivelurilor de Hb. Înainte de a reîncepe administrarea Evrenzo, trebuie identificate și tratate posibilele cauze alternative ale răspunsului inadecvat.

#### Doza inițială la începerea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului, trebuie asigurate rezervele adecvate de fier.

*Pacienți cărora nu li se administrează în prezent un agent stimulator al eritropoiezei (ASE)*

Pentru pacienții care încep tratamentul pentru anemie și cărora nu li s-a administrat anterior un ASE, doza inițială recomandată de roxadustat este de 70 mg de trei ori pe săptămână la pacienții cu o greutate mai mică de 100 kg și de 100 mg de trei ori pe săptămână la pacienții cu o greutate de cel puțin 100 kg.

*Pacienții care schimbă tratamentul de la ASE*

Pacienții cărora li se administrează în prezent un ASE pot face conversia la roxadustat, cu toate acestea, conversia pacienților dializați care sunt stabili sub un tratament cu ASE trebuie luată în considerare numai în baza unui motiv clinic bine întemeiat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Conversia pacienților nedializați care sunt stabili sub un tratament cu ASE nu a fost investigată. Decizia de a administra acestor pacienți roxadustat trebuie să se bazeze pe o evaluare beneficiu-risc pentru fiecare pacient în parte.

Doza inițială recomandată de roxadustat se bazează pe doza medie de ASE prescrisă în cele 4 săptămâni anterioare conversiei (vezi Tabelul 1). Prima doză de roxadustat trebuie să înlocuiască următoarea doză programată de ASE administrat în prezent.

**Tabelul 1. Dozele inițiale de roxadustat care trebuie luate de trei ori pe săptămână de către pacienții care fac conversia de la un ASE**

<b>Doza de darbepoetină alfa administrată intravenos sau subcutanat (micrograme/săptămână)</b>	<b>Doza de epoetină administrată intravenos sau subcutanat (UI/săptămână)</b>	<b>Doza de metoxi-poli(etilenglicol) epoetină beta administrată intravenos sau subcutanat (micrograme/lunar)</b>	<b>Doza de roxadustat (miligrame de trei ori pe săptămână)</b>
Mai puțin de 25	Mai puțin de 5000	Mai puțin de 80	70
25 până la mai puțin de 40	5000 până la 8000	80 până la și inclusiv 120	100
40 până la și inclusiv 80	Mai mult de 8000 până la și inclusiv 16000	Mai mult de 120 până la și inclusiv 200	150
Mai mult de 80	Mai mult de 16000	Mai mult de 200	200

ASE: agent stimulator al eritropoiezei

*Ajustarea dozei și monitorizarea Hb*

Doza individualizată de întreținere variază de la 20 mg până la 400 mg, de trei ori pe săptămână (vezi pct. *doza maximă recomandată*). Nivelurile de Hb trebuie monitorizate la fiecare două săptămâni până la atingerea nivelului țintă de Hb de 10 până la 12 g/dl și stabilizarea la acest nivel, și la fiecare 4 săptămâni după aceea sau conform indicațiilor clinice.

Doza de roxadustat poate fi ajustată treptat, crescând sau reducând doza față de doza inițială, la 4 săptămâni după începerea tratamentului, și la fiecare 4 săptămâni după aceea, cu excepția cazului în care Hb crește cu mai mult de 2 g/dl, caz în care doza va fi redusă imediat cu o treaptă. Atunci când se ajustează doza de roxadustat, se ia în considerare nivelul curent de Hb și dinamica nivelului de Hb pe parcursul ultimelor 4 săptămâni și se urmează pașii de ajustare a dozei conform algoritmului de ajustare a dozei descris în Tabelul 2.

Ajustările treptate ale dozei, crescând sau reducând doza, trebuie să respecte ordinea dozelor disponibile: 20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (doar pentru pacienții dializați cu BCR).

**Tabelul 2. Reguli referitoare la ajustarea dozei**

Dinamica Hb pe parcursul celor 4 săptămâni anterioare*	Nivelul curent de Hb (g/dl):			
	Mai mică de 10,5	10,5 până la 11,9	12,0 până la 12,9	13,0 sau mai mare
Rată de creștere de peste +1,0 g/dl	Nicio schimbare	Reduceți doza cu o treaptă	Reduceți doza cu o treaptă	Înterupeți dozarea, monitorizați nivelul de Hb și reluați dozarea atunci când Hb este sub 12,0 g/dl, la o doză redusă cu două trepte
Rată de creștere între -1,0 și +1,0 g/dl	Creșteți doza cu o treaptă	Nicio schimbare	Reduceți doza cu o treaptă	
Rată de creștere de mai puțin de -1,0 g/dl	Creșteți doza cu o treaptă	Creșteți doza cu o treaptă	Nicio schimbare	

Doza de roxadustat nu trebuie să fie ajustată mai frecvent de o dată la fiecare 4 săptămâni, cu excepția cazului în care Hb crește cu mai mult de 2 g/dl în orice moment pe parcursul unei perioade de 4 săptămâni, caz în care doza va fi redusă imediat cu o treaptă.

\*Dinamica hemoglobinei (Hb) în cele 4 săptămâni anterioare = (valoarea curentă a Hb) – (valoarea anterioară a Hb, măsurată cu 4 săptămâni înainte).

Dacă este necesară reducerea suplimentară a dozei pentru un pacient căruia deja i se administrează cea mai mică doză (20 mg de trei ori pe săptămână), nu reduceți doza de 20 mg prin ruperea comprimatului, ci reduceți frecvența administrării dozei la de două ori pe săptămână. Dacă este necesară în continuare o reducere a dozei, frecvența de administrare a dozei poate fi redusă în continuare la o dată pe săptămână.

#### *Doza de întreținere*

După stabilizarea la nivelurile țintă de Hb, între 10 și 12 g/dl, nivelurile de Hb trebuie monitorizate în continuare cu regularitate și trebuie respectate regulile de ajustare a dozei (vezi Tabelul 2).

#### *Pacienții care încep dializa în timpul tratamentului cu roxadustat*

Nu este necesară nicio ajustare specifică a dozei la pacienții cu BCR care încep dializa în timpul tratamentului cu roxadustat. Trebuie să se respecte regulile obișnuite de ajustare a dozei (vezi Tabelul 2).

#### *Tratamentul concomitent cu roxadustat și inductori sau inhibitori*

La inițierea sau întreruperea tratamentului concomitent cu inhibitori puternici (de exemplu, gemfibrozil) sau inductori (de exemplu, rifampicină) ai CYP2C8 sau cu inhibitori (de exemplu, probenecid) ai UGT1A9: nivelurile de Hb trebuie monitorizate cu regularitate și trebuie respectate regulile de ajustare a dozei (vezi Tabelul 2; vezi și pct. 4.5 și pct. 5.2).

#### *Doza maximă recomandată*

La pacienții nedializați nu se depășește o doză de roxadustat de 3 mg/kg corp sau 300 mg de trei ori pe săptămână, oricare dintre cele două valori este mai mică.

La pacienții dializați nu se depășește o doză de roxadustat de 3 mg/kg corp sau 400 mg de trei ori pe săptămână, oricare dintre cele două valori este mai mică.

#### *Omiterea unei doze*

Dacă a fost omisă o doză și a rămas mai mult de 1 zi până la următoarea doză programată, doza omisă trebuie luată cât mai curând posibil. Dacă a rămas mai puțin de o zi până la următoarea doză programată, doza omisă nu mai trebuie luată, iar doza următoare trebuie luată în următoarea zi programată. În ambele cazuri, calendarul obișnuit de dozare trebuie reluat după aceea.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Se recomandă precauție atunci când se prescrie roxadustat pacienților cu insuficiență hepatică moderată. Doza inițială trebuie să fie redusă la jumătate sau la un nivel al dozei care este cel mai apropiat de jumătate din doza inițială la începerea tratamentului la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). Nu se recomandă utilizarea Evrenzo la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), deoarece siguranța și eficacitatea acestuia nu au fost evaluate pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea roxadustat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Comprimatele filmate Evrenzo trebuie administrate oral, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, rupte sau zdrobite, din cauza absenței datelor clinice în aceste condiții și pentru a proteja împotriva fotodegradării nucleului sensibil la lumină al comprimatului.

Comprimatele trebuie luate la cel puțin 1 oră după administrarea de chelatori de fosfat (cu excepția lantanului) sau alte medicamente care conțin cationi multivalenți precum calciul, fierul, magneziul sau aluminiul (vezi pct. 4.5 și pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Evrenzo este contraindicat în următoarele condiții:

- Hipersensibilitate la substanța activă, arahide, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrul trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Riscul cardiovascular și de mortalitate

În general, riscul cardiovascular și de mortalitate asociat tratamentului cu roxadustat a fost estimat ca fiind comparabil cu riscul cardiovascular și de mortalitate asociat tratamentului cu ASE, pe baza datelor obținute din comparația directă a celor două tratamente (vezi pct. 5.1). Având în vedere faptul că, în cazul pacienților nedializați cu anemie secundară BCR, riscul nu a putut fi estimat la un grad de încredere suficient comparativ cu placebo, decizia de a administra acestor pacienți roxadustat trebuie să se bazeze pe o analiză similară celor făcute înainte de administrarea tratamentului cu ASE. În plus, au fost

identificați mai mulți factori contributivi care ar putea impune acest risc, inclusiv absența răspunsului la tratament și conversia pacienților dializați stabili sub tratament cu ASE (vezi pct. 4.2 și 5.1). În cazul absenței răspunsului, tratamentul cu roxadustat nu trebuie continuat după 24 de săptămâni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.2). Conversia pacienților dializați care sunt stabili sub un tratament cu ASE trebuie luată în considerare numai în baza unui motiv clinic bine întemeiat (vezi pct. 4.2). Pentru pacienții stabili sub un tratament cu ASE, cu anemie secundară BCR și nedializați, riscul nu a putut fi evaluat deoarece acești pacienți nu au fost studiați. Decizia de a administra acestor pacienți roxadustat trebuie să se bazeze pe o evaluare beneficiu-risc pentru fiecare pacient în parte.

#### Evenimente trombotice vasculare

Riscul raportat de evenimente trombotice vasculare (ETV) trebuie evaluat cu atenție în raport cu beneficiile care ar putea rezulta din tratamentul cu roxadustat, în special la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru ETV, incluzând obezitate și ETV în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] și embolie pulmonară [EP]). În rândul pacienților din studiile clinice, tromboza venoasă profundă a fost raportată frecvent, iar embolia pulmonară mai puțin frecvent. Majoritatea evenimentelor de TVP și EP au fost grave.

Tromboza de acces vascular (TAV) a fost raportată ca foarte frecventă în studiile clinice în rândul pacienților dializați cu BCR (vezi pct. 4.8).

La pacienții dializați cu BCR, cea mai mare incidență a TAV la pacienții cărora li s-a administrat roxadustat a fost înregistrată în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului, la valori ale Hb mai mari de 12 g/dl și cu o creștere a Hb mai mare de 2 g/dl pe parcursul a 4 săptămâni. Se recomandă monitorizarea nivelurilor de Hb și ajustarea dozei folosind regulile de ajustare a dozelor (vezi Tabelul 2) pentru a evita nivelurile de Hb mai mari de 12 g/dl și o creștere de peste 2 g/dl a Hb pe parcursul a 4 săptămâni.

Pacienții cu semne și simptome ale ETV trebuie evaluați cu promptitudine și tratați în conformitate cu standardul de îngrijire. Decizia de a întrerupe sau opri tratamentul trebuie să se bazeze pe o evaluare beneficiu-risc pentru fiecare pacient în parte.

#### Crize convulsive

Crizele convulsive au fost frecvent raportate în studiile clinice la pacienții cărora li s-a administrat roxadustat (vezi pct. 4.8). Roxadustat trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de crize convulsive (convulsii sau atacuri), epilepsie sau afecțiuni medicale asociate unei predispoziții pentru activități convulsive, precum infecțiile sistemului nervos central (SNC). Decizia de a întrerupe sau opri tratamentul trebuie să se bazeze pe o evaluare beneficiu-risc pentru fiecare pacient în parte.

#### Infecții grave

Cel mai frecvent raportate infecții grave au fost pneumonia și infecțiile de tract urinar. Pacienții cu semne și simptome ale unei infecții trebuie evaluați cu promptitudine și tratați în conformitate cu standardul de îngrijire.

#### Sepsis

Sepsisul a fost una dintre infecțiile grave raportate cel mai frecvent și a inclus evenimente letale. Pacienții cu semne și simptome de sepsis (de exemplu, o infecție care se extinde în întreg organismul, însoțită de tensiune arterială scăzută și potențial de insuficiență de organ) trebuie evaluați cu promptitudine și tratați în conformitate cu standardul de îngrijire.

### Răspuns inadecvat la tratament

Răspunsul inadecvat la tratamentul cu roxadustat trebuie să declanșeze căutarea factorilor determinanți. Deficiențele de nutrienți trebuie corectate. Infecțiile intercurente, hemoragiile oculute, hemoliza, intoxicația severă cu aluminiu, bolile hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot, de asemenea, compromite răspunsul eritropoietic. Trebuie luată în considerare o numărătoare de reticulocite, ca parte a evaluării. În cazul în care cauzele tipice ale absenței răspunsului sunt excluse iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. În absența unei cauze a răspunsului inadecvat la tratament, nu se recomandă continuarea administrării Evrenzo după perioada de 24 de săptămâni de terapie.

### Insuficiență hepatică

Se impune precauție la administrarea de roxadustat pacienților cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). Nu se recomandă utilizarea Evrenzo la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 5.2).

### Sarcina și contracepția

Nu trebuie inițiată administrarea de roxadustat la femei care intenționează să devină gravide, în timpul sarcinii sau când anemia secundară BCR este diagnosticată în timpul sarcinii. În astfel de situații, trebuie inițiat un tratament alternativ, dacă este cazul. Dacă sarcina apare în timpul administrării de roxadustat, tratamentul trebuie oprit și trebuie început un tratament alternativ, dacă este cazul. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după ultima doză de Evrenzo (vezi pct. 4.3 și 4.6).

### Abuzul

Abuzul poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru poate fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

### Excipienți

Evrenzo conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia utilizeze acest medicament. Evrenzo conține lac de aluminiu roșu Allura AC (vezi pct. 6.1) care poate provoca reacții alergice. Evrenzo conține urme de lecitină din soia. Pacienții care sunt alergici la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectele altor medicamente asupra roxadustat

#### *Chelatori de fosfat și alte produse care conțin cationi multivalenți*

Administrarea concomitentă de roxadustat și chelatori de fosfat, carbonat de sevelamer sau acetat de calciu la pacienții sănătoși a scăzut ASC a roxadustat cu 67% și 46% și  $C_{max}$  cu 66% și, respectiv, 52%. Roxadustat poate forma un chelat cu cationi multivalenți precum cei din chelatorii de fosfat sau alte produse care conțin calciu, fier, magneziu sau aluminiu. Administrarea eșalonată de chelatori de fosfat (la cel puțin 1 oră distanță) nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra expunerii la roxadustat la pacienții cu BCR. Roxadustat trebuie să fie luat la cel puțin 1 oră după administrarea de chelatori de fosfat sau de alte medicamente sau suplimente care conțin cationi multivalenți (vezi pct. 4.2). Această restricție nu se aplică carbonatului de lantan, deoarece administrarea concomitentă de roxadustat și carbonat de lantan nu a avut ca rezultat modificări semnificative clinic ale expunerii plasmatică roxadustat.



#### *Modificatori ai activității CYP2C8 sau UGT1A9*

Roxadustat este un substrat al CYP2C8 și UGT1A9. Administrarea concomitentă de roxadustat și gemfibrozil (inhibitor al CYP2C8 și OATP1B1) sau probenecid (inhibitor al UGT și OAT1/OAT3) la subiecți sănătoși a crescut valoarea ASC a roxadustat de 2,3 ori și  $C_{max}$  de 1,4 ori. Monitorizați nivelurile de Hb la inițierea sau întreruperea tratamentului concomitent cu gemfibrozil, probenecid, alți inhibitori sau inductori puternici ai CYP2C8 sau alți inhibitori ai UGT1A9. Ajustați doza de roxadustat respectând regulile de ajustare a dozei (vezi Tabelul 2) pe baza monitorizării Hb.

#### Efectele roxadustat asupra altor medicamente

##### *Substraturi ale OATP1B1 sau BCRP*

Roxadustat este un inhibitor al BCRP și OATP1B1. Aceste substanțe de transport joacă un rol important în absorbția intestinală și hepatică și în efluxul statinelor. Administrarea concomitentă a 200 mg de roxadustat și a simvastatinei la subiecți sănătoși a crescut ASC și  $C_{max}$  ale simvastatinei de 1,8 și, respectiv, 1,9 ori, și ASC și  $C_{max}$  ale simvastatinei acid (metabolitul activ al simvastatinei) de 1,9 și, respectiv, 2,8 ori. Concentrațiile de simvastatină și simvastatină acid au crescut și atunci când simvastatina a fost administrată cu 2 ore înainte sau la 4 sau 10 ore după roxadustat. Administrarea concomitentă a 200 mg de roxadustat și a rosuvastatinei a crescut ASC și  $C_{max}$  a rosuvastatinei de 2,9 și, respectiv, 4,5 ori. Administrarea concomitentă a 200 mg de roxadustat și a atorvastatinei a crescut ASC și  $C_{max}$  a atorvastatinei de 2,0 și, respectiv, 1,3 ori.

Se preconizează, de asemenea, interacțiuni cu alte statine. La administrarea concomitentă cu roxadustat, luați în considerare această interacțiune, monitorizați reacțiile adverse asociate statinelor și necesitatea de a reduce doza de statine. Consultați informațiile de prescriere a statinelor atunci când luați o decizie referitoare la doza adecvată de statine pentru fiecare pacient în parte.

Roxadustat poate crește expunerea plasmatică a altor medicamente care sunt substraturi ale BCRP sau OATP1B1. Monitorizați posibilele reacții adverse ale medicamentelor administrate concomitent și ajustați doza în consecință.

#### Roxadustat și ASE

Nu se recomandă administrarea concomitentă de roxadustat și ASE, deoarece asocierea nu a fost studiată.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina, femeile aflate la vârsta fertilă și contracepția

Datele provenite din utilizarea roxadustat la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animal au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Roxadustat este contraindicat în trimestrul trei de sarcină (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Roxadustat nu este recomandat în primul și al doilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

În cazul în care sarcina apare în timpul administrării Evrenzo, tratamentul trebuie să fie întrerupt și trebuie făcută trecerea la tratamente alternative, dacă este cazul (vezi pct. 4.3).

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă roxadustat/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele disponibile la animale au evidențiat excreția roxadustatului în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3). Evrenzo este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3 și pct. 5.3).

### Fertilitatea

În studiile la animal, nu au existat efecte ale roxadustat asupra fertilității la masculi sau la femele. Cu toate acestea, s-au observat modificări ale organelor reproductive la șobolani masculi. Efectele potențiale ale roxadustat asupra fertilității masculine la oameni sunt, în prezent, necunoscute. La o doză cu toxicitate maternă, a fost observată o pierdere mai mare a embrionilor (vezi pct. 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după ultima doză de Evrenzo.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Roxadustat are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu Evrenzo au fost raportate cazuri de crize convulsive (vezi pct. 4.4). Prin urmare, trebuie manifestată precauție în timpul condusului sau folosirii utilajelor.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Evrenzo a fost evaluată la 3542 pacienți care nu sunt dependenți de dializă (NDD) și 3353 pacienți dependenți de dializă (DD), cu anemie și BCR, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de roxadustat.

Cele mai frecvente ( $\geq 10\%$ ) reacții adverse asociate cu roxadustat sunt hipertensiune arterială (13,9%), tromboză de acces vascular (12,8%), diaree (11,8%), edem periferic (11,7%), hiperpotasemie (10,9%) și greață (10,2%).

Cele mai frecvente ( $\geq 1\%$ ) reacții adverse grave asociate cu roxadustat au fost sepsis (3,4%), hiperpotasemie (2,5%), hipertensiune arterială (1,4%) și tromboză venoasă profundă (1,2%).

#### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice sunt enumerate în această secțiune, clasificate după frecvență.

Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 3. Reacții adverse**

<b>Sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)</b>	<b>Categorie de frecvență</b>	<b>Reacția adversă</b>
Infecții și infestări	Frecvente	Sepsis
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hiperpotasemie
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Crize convulsive, durere de cap
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială, tromboză de acces vascular (TAV) <sup>1</sup>
	Frecvente	Tromboză venoasă profundă (TVP)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree
	Frecvente	Constipație, vărsături
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hiperbilirubinemie
Tulburări respiratorii, toracice, mediastinale	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem periferic

<sup>1</sup>Această reacție adversă este asociată cu BCR la pacienții dializați în timpul tratamentului cu roxadustat.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Evenimente trombotice vasculare*

La pacienții nedializați cu BCR, evenimentele de TVP au fost mai puțin frecvente, apărând la 1,0% (0,6 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, și 0,2% (0,2 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul placebo. La pacienții dializați cu BCR, evenimentele de TVP au apărut la 1,3% (0,8 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, și 0,3% (0,1 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul ASE (vezi pct. 4.4).

La pacienții nedializați cu BCR, embolia pulmonară a fost observată la 0,4% (0,2 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, față de 0,2% (0,1 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul placebo. La pacienții dializați cu BCR, embolia pulmonară a fost observată la 0,6% (0,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, față de 0,5% (0,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul ASE (vezi pct. 4.4).

La pacienții dializați cu BCR, tromboza de acces vascular pulmonar a fost observată la 12,8% (7,6 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, față de 10,2% (5,4 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul ASE (vezi pct. 4.4).

### *Crize convulsive*

La pacienții nedializați cu BCR, crizele convulsive au apărut la 1,1% (0,6 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat și 0,2% (0,2 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul placebo (vezi pct. 4.4).

La pacienții dializați cu BCR, crizele convulsive au apărut la 2,0% (1,2 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat și 1,6% (0,8 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul ASE (vezi pct. 4.4).

### *Sepsis*

La pacienții dializați cu BCR, sepsisul a fost observat la 2,1% (1,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, față de 0,4% (0,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul placebo. La pacienții dializați, sepsisul a fost observat la 3,4% (2,0 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul roxadustat, față de 3,4% (1,8 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani expunere) din grupul ASE (vezi pct. 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr.48, sector 1

București 011478 – RO

Tel: +4 0757 117259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Dozele unice supraterapeutice de roxadustat 5 mg/kg (până la 510 mg) la subiecții sănătoși au fost asociate cu o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace, o creștere a frecvenței durerii musculo-scheletice slabe până la moderate, durere de cap, tahicardie sinusală și, mai puțin frecvent, cu hipotensiunea arterială; toate aceste constatări nefiind grave. Supradozajul de roxadustat poate provoca creșterea nivelurilor de Hb peste nivelul optim (10 - 12 g/dl), ceea ce trebuie să se gestioneze prin întreruperea sau reducerea dozei de roxadustat (vezi pct. 4.2) și monitorizarea atentă și tratament conform indicațiilor clinice. Roxadustat și metaboliții săi nu sunt eliminați semnificativ prin hemodializă (vezi pct. 5.2).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: preparate antianemice, alte preparate antianemice, codul ATC: B03XA05.

#### Mecanism de acțiune

Roxadustat este un factor inductibil prin hipoxie, inhibitor de protil hidroxilază (HIF-PHI). Activitatea enzimelor HIF-PH controlează nivelurile intracelulare de HIF, un factor de transcripție care reglementează expresia genelor implicate în eritropoieză. Activarea căii HIF este importantă în răspunsul

adaptiv la hipoxie pentru creșterea producției de eritrocite. Prin inhibarea reversibilă a HIF-PH, roxadustat stimulează un răspuns eritropoietic coordonat, care include creșterea nivelurilor plasmatice de eritropoietină (EPO) endogenă, reglarea proteinelor de transport al fierului și reducerea hepcidinei (proteină cu rol de reglare a fierului, care are valori crescute în timpul inflamației în BCR). Acesta are ca rezultat îmbunătățirea biodisponibilității fierului, creșterea producției de Hb și creșterea masei de eritrocite.

### Efecte farmacodinamice

#### *Efecte asupra intervalului QTc și frecvenței cardiace*

Un studiu aprofundat privind intervalul QT (studiul TQT) efectuat pe subiecți sănătoși cu roxadustat la o doză terapeutică unică de 2,75 mg/kg și o doză supraterapeutică unică de 5 mg/kg (până la 510 mg) nu a arătat o prelungire a intervalului QTc. Același studiu aprofundat privind intervalul QT a demonstrat o creștere a frecvenței cardiace corectate cu placebo de până la 9 - 10 bpm la 8 - 12 ore după administrarea dozei pentru doza de 2,75 mg/kg și de 15 - 18 bpm la 6 - 12 ore după administrarea dozei pentru doza de 5 mg/kg.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Program de dezvoltare în anemia cu BCR*

Eficacitatea și siguranța roxadustat au fost evaluate timp de cel puțin 52 săptămâni în cadrul unui program de fază 3, desfășurat la nivel global, alcătuit din 8 studii multicentrice și randomizate la pacienți cu BCR cu anemie care nu sunt dependenți de dializă (NDD) și dependenți de dializă (DD) (vezi Tabelul 4).

Trei studii la pacienți NDD cu BCR în stadiul 3-5 au fost studii dublu-orb controlate cu placebo (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) și un studiu a fost deschis controlat cu ASE (DOLOMITES, 1517-CL-0610) folosind ca și comparator darbepoetină alfa. Toate studiile NDD au evaluat eficacitatea și siguranța la pacienții netratați cu ASE prin corectarea și menținerea ulterioară a Hb în intervalul țintă de 10 până la 12 g/dl (setare corecție Hb).

Patru studii DD deschise, controlate cu ASE (control: epoetină alfa și/sau darbepoetină alfa) la pacienți sub hemodializă sau dializă peritoneală au evaluat eficacitatea și siguranța în diverse scenarii:

- într-un scenariu de corectare a Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- într-un scenariu de conversie de la ASE în care pacienții au făcut conversia de la tratamentul cu un ASE pentru a menține Hb în intervalul țintă (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- sau combinarea abordărilor corecției Hb și conversiei de la ASE (ROCKIES, D5740C00002).

Pacienții din studiile NDD aveau BCR în stadiul 3 până la 5 și nu primeau tratament prin dializă. Toți pacienții aveau un nivel mediu al Hb  $\leq$  10,0 g/dl, cu excepția pacienților din studiul DOLOMITES (1517-CL-0610), care a permis un nivel mediu al Hb de  $\leq$  10,5 g/dl. Nivelurile obligatorii de feritină au fost  $\geq$  30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060),  $\geq$  50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) sau  $\geq$  100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Cu excepția celor din studiul (OLYMPUS, D5740C00001), care a permis tratamentul cu ASE până la 6 săptămâni anterior randomizării, pacienților nu li s-a putut administra niciun tratament cu ASE cu cel puțin 12 săptămâni înainte de randomizare.

Pacienții din studiile DD au trebuit să fie dializați: DD stabili pentru pacienții din studiul PYRENEES (1517-CL-0613), definit ca dializă timp de mai mult de 4 luni; sau DD incidentali (ID), la pacienții din studiul HIMALAYAS (FGCL-4592-063), care a fost definit ca dializă  $\geq$  2 săptămâni, dar  $\leq$  4 luni. Pacienții din studiile SIERRAS (FGCL-4592-064) și ROCKIES (D5740C00002) au inclus atât pacienți

DD stabili (aproximativ 80% până la 90%) și pacienți ID (aproximativ 10% până la 20%). Valoarea obligatorie a feritinei a fost  $\geq 100$  ng/ml la toți pacienții. Administrarea intravenoasă sau subcutanată de ASE timp de cel puțin 8 săptămâni anterior randomizării a fost obligatorie pentru toți pacienții, cu excepția pacienților din studiul HIMALAYAS (FGCL-4592-063), care a exclus pacienții cărora li s-a administrat orice tratament cu ASE cu 12 săptămâni înainte de randomizare.

Tratamentul cu roxadustat a respectat principiile de dozare conform descrierii de la pct. 4.2. Caracteristicile demografice și toate caracteristicile referitoare la starea de la momentul inițial din toate studiile individuale au fost comparabile între grupurile cu roxadustat și grupurile de control. Vârsta medie la randomizare a fost de 55 până la 69 ani, cu 16,6% până la 31,1% în intervalul de vârstă 65-74 și între 6,8% și 35% cu vârsta  $\geq 75$  ani. Procentul pacienților de sex feminin a variat între 40,5% și 60,7%. Cele mai frecvent reprezentate rase în toate studiile au fost caucaziană, de culoare sau afro-americană și asiatică. Cele mai frecvente etiologii BCR au fost nefropatia diabetică și hipertensivă. Nivelurile medii de Hb s-au aflat în intervalul cuprins între 8,60 și 10,78 g/dl. Aproximativ 50-60% dintre pacienții NDD și 80-90% dintre pacienții DD aveau valori crescute ale fierului la momentul inițial.

Datele din șapte studii de fază 3 au fost împărțite în două populații separate (trei NDD și patru DD) (vezi Tabelul 4).

Trei studii NDD controlate cu placebo (2386 pacienți cărora li s-a administrat roxadustat; 1884 pacienți cărora li s-a administrat placebo) au fost incluse în grupul NDD. Datele din studiul NDD de fază 3 controlat cu ASE, DOLOMITES (1517-CL-0610; 323 pacienți cărora li s-a administrat roxadustat și 293 pacienți cărora li s-a administrat darbepoetină alfa), nu sunt incluse în analizele combinate NDD, deoarece acest studiu este singurul studiu deschis, controlat cu comparator activ efectuat pe populația NDD.

Patru studii DD controlate cu ASE (2354 pacienți cărora li s-a administrat roxadustat; 2360 pacienți cărora li s-a administrat ASE [epoetină alfa și/sau darbepoetină alfa]) au fost incluse în grupul DD. În cadrul grupului DD au fost stabilite două sub-grupuri, pentru a reflecta cele două scenarii de tratament diferite:

- Pacienții din populația DD care au fost dializați mai mult de 2 săptămâni și mai puțin de 4 luni au fost denumiți DD incidentali (ID) (grupa DD ID), pentru a reflecta scenariul de corecție a Hb.
- Pacienții DD care au fost dializați și după acest prag de 4 luni au fost denumiți pacienți DD stabili (grupa DD stabilă), pentru a reflecta scenariul de conversie la ASE.

**Tabelul 4. Prezentare generală a programului de dezvoltare de fază 3 cu Roxadustat în anemia cu BCR**

<b>Studii la pacienții NDD</b>				
	<b>Studii controlate cu placebo (grupa NDD)</b>			<b>Control cu ASE (darbepoetină alfa)</b>
<b>Scenariu</b>	<b>Corecție Hb</b>			
<b>Studiul</b>	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
<b>Randomizat (roxadustat/comparator)</b>	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1384/1376)	616 (323/293)
<b>Studii la pacienții DD</b>				
	<b>Studii controlate cu ASE (grupa DD) (epoetină alfa sau darbepoetină alfa)</b>			
<b>Scenariu</b>	<b>Conversie ASE</b>		<b>Corecție Hb</b>	<b>Conversie ASE și corecție Hb</b>
<b>Studiul</b>	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
<b>Randomizat (roxadustat/comparator)</b>	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1048/1053)

DD: dependent de dializă; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; Hb: hemoglobină; NDD: care nu este dependent de dializă.

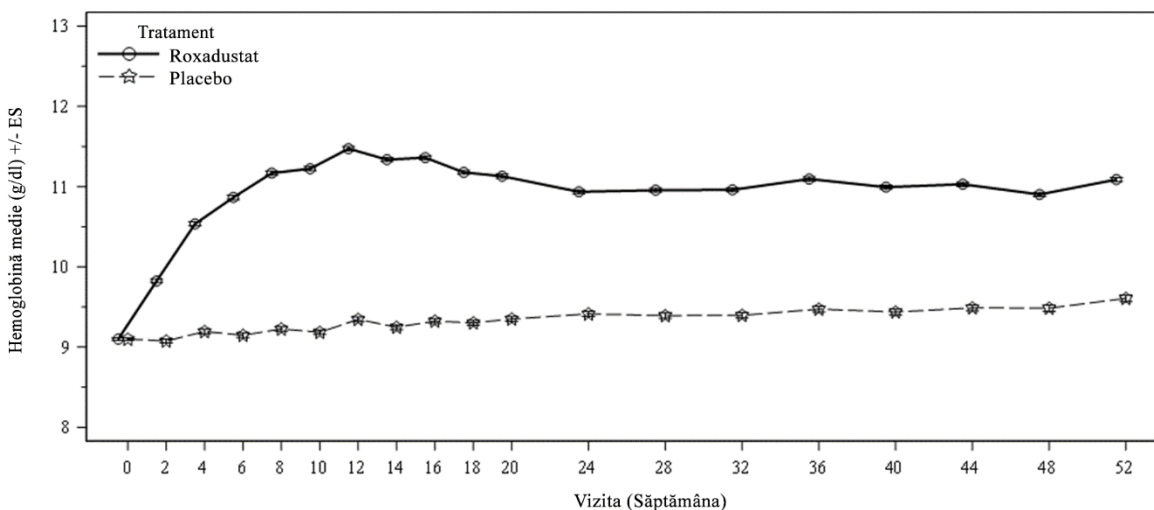
*Pacienți cu BCR NDD*

*Rezultate privind eficacitatea*

*Dinamica Hb pe parcursul tratamentului*

În studiile clinice, roxadustat și-a demonstrat eficacitatea în atingerea și menținerea nivelurilor țintă ale Hb (10-12 g/dl) la pacienții cu anemie secundară BCR care nu se aflau sub dializă (vezi Figura 1).

**Figura 1. Nivelul mediu al Hb (g/dl) (ES) în timp, până la săptămâna 52 (FAS); grupa NDD (corecție Hb)**



<b>Roxadustat</b>	2368	2279	2229	2200	2162	2136	2104	2069	2060	2021	2028	1994	1947	1907	1850	1845	1799	1766	1730
<b>Placebo</b>	1865	1806	1751	1706	1686	1645	1597	1558	1519	1470	1451	1385	1340	1265	1216	1160	1115	1060	1041

FAS: set analiză complet; Hb: hemoglobină; NDD: nedependent de dializă; ES: eroare standard.

#### *Criteria finale principale de evaluare a eficacității Hb la pacienții NDD cu BCR*

La pacienții NDD care aveau nevoie de tratament pentru anemie pentru corecția Hb, proporția pacienților care au atins nivelul țintă al Hb pe parcursul primelor 24 de săptămâni a fost mai mare în grupul roxadustat (80,2%) față de placebo (8,7%). A existat o creștere semnificativă statistic a Hb de la momentul inițial la săptămânile 28 până la 36 în grupul roxadustat (1,91 g/dl) față de placebo (0,14 g/dl), iar limita inferioară a intervalului de încredere de 95% este peste 1. În studiile NDD, o creștere a Hb de cel puțin 1 g/dl a fost obținută într-un timp mediu de 4,1 săptămâni (vezi Tabelul 5).

În studiul NDD deschis, controlat cu ASE DOLOMITES (1517-CL-0610), proporția pacienților care au atins nivelul țintă al Hb pe parcursul primelor 24 de săptămâni a fost non-inferior în grupul roxadustat (89,5%) față de darbepoetina alfa (78%) (vezi Tabelul 5).



**Tabelul 5. Criterii finale principale de evaluare a eficacității Hb (NDD)**

Populația	Pacienți cu BCR NDD			
Scenariu	Corecție Hb		Corecție Hb	
	Grupa NDD (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
Criteriu final de evaluare / Parametru	Roxadustat n= 2368	Placebo n= 1865	Roxadustat n= 286	Darbepoetină alfa n= 273
<b>Proportia pacienților care au obținut răspuns Hb<sup>1</sup></b>				
Respondenți, n (%) [Î 95%]	1899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Diferența între proporții [Î 95%]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Raportul de probabilitate [Î 95%]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
Valoarea P	< 0,0001		ND	
<b>Modificarea Hb (g/dl) de la momentul inițial<sup>2</sup></b>				
Media (DS) la momentul inițial	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
CFB medie (DS)	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Media LS	1,91	0,14	1,85	1,84
Diferența medie LS [Î 95%]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
Valoarea P	< 0,0001		0,844	

CFB: schimbarea de la momentul inițial; Î: interval de încredere; BCR: insuficiență renală cronică; FAS: set analiză complet; Hb: hemoglobină; LS: diferența în media celor mai mici pătrate (least square); ND: neefectuat; NDD: care nu este dependent de dializă; PPS: per set de protocol; DS: deviație standard.

<sup>1</sup>Răspuns Hb în primele 24 de săptămâni

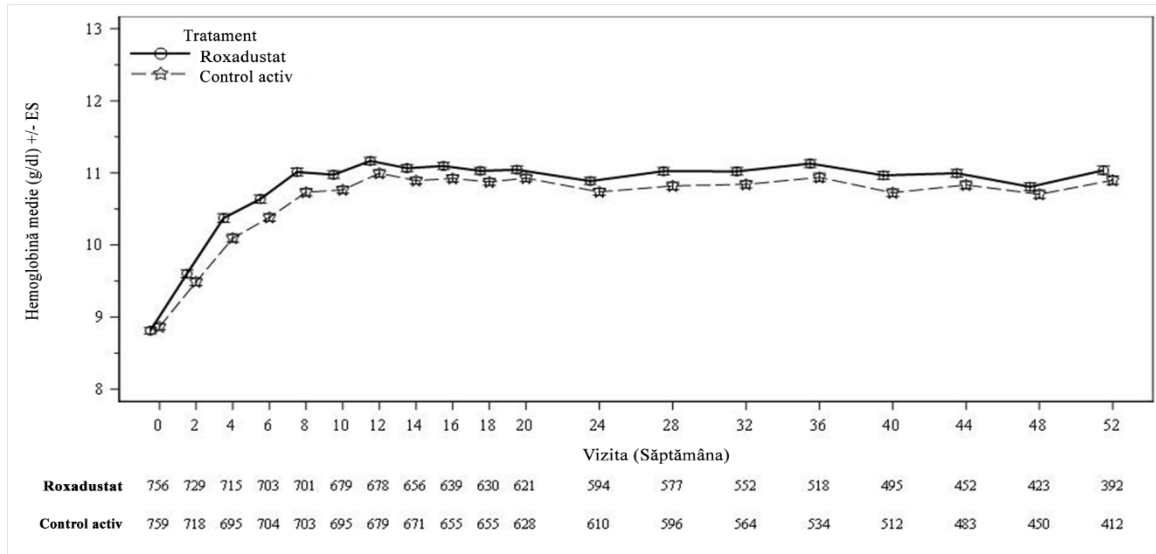
<sup>2</sup>Schimbarea Hb de la momentul inițial până în săptămânile 28-36

#### *Pacienți cu BCR DD*

##### *Evoluția Hb pe parcursul tratamentului*

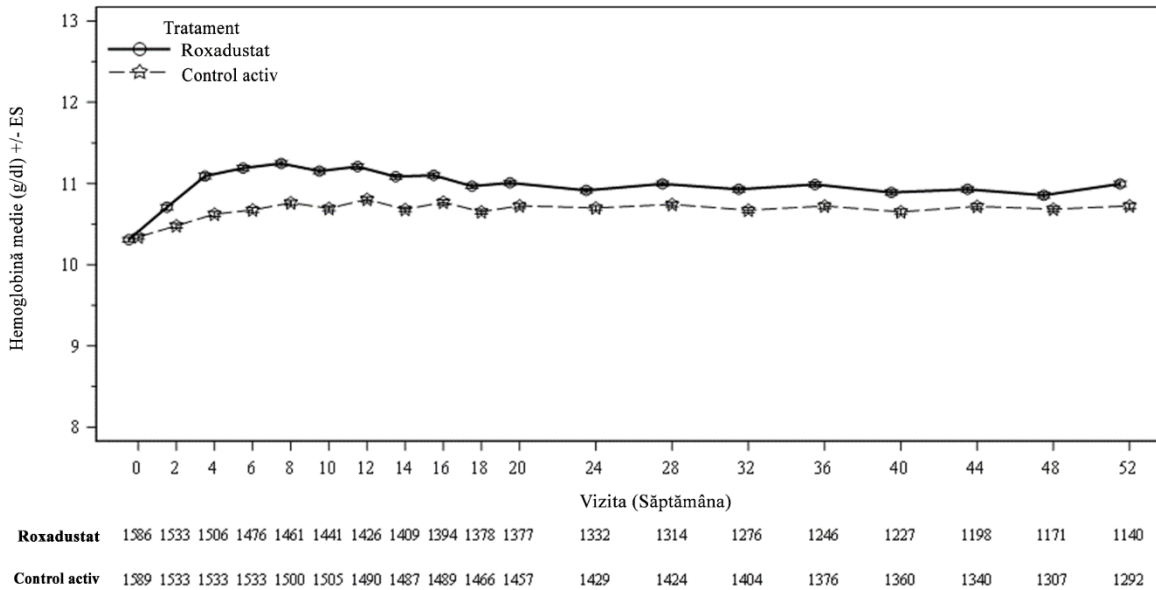
În studiile clinice, roxadustat și-a demonstrat eficacitatea în atingerea și menținerea nivelurilor țintă ale Hb (10-12 g/dl) la pacienții dializați cu BCR, indiferent de tratamentul anterior cu ASE (vezi Figurile 2 și 3).

**Figura 2. Nivelul mediu al Hb (ES) până la săptămâna 52 (FAS); subgrupul DD ID (corecție Hb)**



DD: dependent de dializă; FAS: set analiză complet; Hb: Hemoglobină; ID: incidental; ES: eroare standard.

**Figura 3. Nivelul mediu al Hb (g/dl) (ES) în timp, până la săptămâna 52 (FAS); subgrupul DD stabili (conversie FSA)**



DD: dependent de dializă; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; FAS: set analiză complet; Hb: hemoglobină; ES: eroare standard.

*Criteria finale principale de evaluare a eficacității Hb la pacienții cu BCR DD*

La pacienții DD care aveau nevoie de tratament pentru anemie pentru corecția Hb și la cei convertiți de la tratamentul cu ASE, a existat o creștere a Hb de la momentul inițial la săptămânile 28 până la 36 în grupul

roxadustat; această creștere a fost comparabilă cu cea observată la grupul ASE și a fost mai mare decât limita de non-inferioritate prespecificată, de -0,75 g/dl. Proporția de pacienți care au obținut un răspuns al Hb pe parcursul primelor 24 de săptămâni a fost similar în grupurile roxadustat și ASE (vezi Tabelul 6).

**Tabelul 6. Criterii finale principale de evaluare a eficacității Hb (DD)**

Populația	Pacienți DD			
	Corecție Hb		Conversie ASE	
	Grupa DD ID (FAS/PPS)		Grupa DD stabilă (PPS)	
Criteriu final/ Parametru	Roxadustat n = 756	ASE n = 759	Roxadustat n = 1379	ASE n = 1417
<b>Modificarea Hb (g/dl) de la momentul inițial</b>				
Media (DS) la momentul inițial	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
CFB medie (DS)	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Media LS	2,17	1,89	0,58	0,28
Diferența medie LS [ÎÎ 95%]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
Valoarea P	0,0013		< 0,0001	
<b>Proporția pacienților care au obținut răspuns Hb<sup>1,2</sup></b>				
Respondenți, n (%) [ÎÎ 95%]	453 (59,9) [56,3; 63,4]	452 (59,6) [56,0; 63,1]	978 (70,9) [68,4; 73,3]	959 (67,7) [65,2; 70,1]
Diferența între proporții [ÎÎ 95%]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Raportul de probabilitate [ÎÎ 95%]	ND		ND	
Valoarea P	ND		ND	

CFB: schimbarea de la momentul inițial; ÎÎ: interval de încredere; BCR: insuficiență renală cronică; DD: dependent de dializă; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; FAS: set analiză complet; Hb: hemoglobină; ID: incidental; LS: diferența în media celor mai mici pătrate (least square); ND: neefectuat; PPS: per set de protocol; DS: deviație standard.

<sup>1</sup>Hb în intervalul țintă de 10,0 până la 12,0 g/dl pe parcursul săptămânilor 28 până la 36 fără a fi primit tratament de urgență timp de 6 săptămâni anterior și în timpul acestei perioade de evaluare de 8 săptămâni.

<sup>2</sup>Datele din grupa DD ID au fost analizate doar pentru săptămânile 28 până la 52.

#### *Tratament de urgență, transfuzie de eritrocite și administrare intravenoasă de fier*

Efectele tratamentului cu roxadustat utilizat în tratamentul de urgență, transfuzia de eritrocite (RBC) și administrarea intravenoasă de fier sunt prezentate în Tabelul 7 (NDD) și Tabelul 8 (DD). În studiile clinice, roxadustat a scăzut valorile hepcidinei (reglator al metabolismului fierului), a scăzut valorile feritinei, a crescut sideremia în timp ce saturația transferinei era stabilă, toate acestea fiind evaluate în timp, ca indicatori ai depozitelor de fier.

#### *Colesterol - Lipoproteine de densitate mică (LDL)*

Efectele tratamentului cu roxadustat asupra colesterolului LDL sunt prezentate în Tabelele 7 și 8. S-a înregistrat o reducere a valorilor medii ale colesterolului LDL și a colesterolului-lipoproteine de densitate mare (HDL) la pacienții cărora li s-a administrat roxadustat față de pacienții cărora li s-a administrat placebo sau ASE. Efectul asupra colesterolului LDL a fost mai pronunțat, ducând la o reducere a raportului LDL/HDL, și a fost observat indiferent de utilizarea statinelor.

**Tabelul 7. Alte criterii finale de evaluare a eficacității: utilizarea tratamentului de urgență; utilizarea lunară a administrării intravenoase de fier și modificarea față de momentul inițial a colesterolului LDL (NDD)**

Populația	Pacienți cu BCR NDD					
Intervenție	Corecție		Corecție			
Criteriu final de evaluare /Parametru	Grupa NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)			
	Roxadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roxadustat n = 322	Darbepoetină alfa		
Numărul de pacienți cu tratament de urgență, n (%) <sup>1</sup>	211 (8,9)	580 (31,1)	ND			
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)				
Fier IV	50 (2,1)	90 (4,8)				
ASE	48 (2,0)	257 (13,8)				
RI	10,4	41,0				
Rata de risc	0,19		ND			
Î 95%	0,16; 0,23					
Valoarea P	< 0,0001					
Numărul de pacienți cu fier IV, n (%) <sup>2</sup>	ND		20 (6,2)	37 (12,7)		
RI			9,9	21,2		
Rata de risc			0,45			
Î 95%			0,26; 0,78			
Valoarea P			0,004			
<b>Modificarea colesterolului LDL (mmol/l) de la momentul inițial la săptămânile 12 până la 28<sup>3</sup></b>						
<b>Analiză utilizând ANCOVA</b>						
Media LS	-0,446	0,066	-0,356	0,047		
Î 95%	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127		
Diferența medie LS (R-comparator)	-0,513		-0,403			
Î 95%	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296			
Valoarea P	< 0,0001		< 0,001			

Valorile p prezentate pentru grupa NDD reprezintă valori nominale ale p.

ANCOVA: analiza covarianței; Î: interval de încredere; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; FAS: set analiză complet; RI: rata de incidență (la 100 pacient-ani cu risc); IV: intravenos; LDL: lipoproteine de densitate mică; LS: diferența în media celor mai mici pătrate (least square); ND: neefectuat; NDD: care nu este dependent de dializă; R: roxadustat; RBC: eritrocite;

<sup>1</sup>Pentru utilizarea tratamentului de urgență, grupa NDD a fost analizată până în săptămâna 52.

<sup>2</sup>În săptămânile 1-36.

<sup>3</sup>Modificarea colesterolului LDL față de momentul inițial a fost evaluată doar până la săptămâna 24 pentru studiul OLYMPUS (D5740C00001).

**Tabelul 8. Alte criterii finale de evaluare a eficacității: utilizarea tratamentului de urgență; utilizarea lunară a administrării intravenoase de fier și modificarea față de momentul inițial a colesterolului LDL (DD)**

Populația	Pacienți cu BCR DD			
	Corecție		Conversie	
	Grupa DD ID (FAS)		Grupa DD stabilă (FAS)	
<b>Criteriu final/ Parametru</b>	<b>Roxadustat n = 756</b>	<b>ASE n = 759</b>	<b>Roxadustat n = 1586</b>	<b>ASE n = 1589</b>
<b>Medie lunară fier IV pe durata săptămânilor 28 - 52 (mg)<sup>1</sup></b>				
n	606	621	1414	1486
Medie (DS)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
<b>Modificarea colesterolului LDL (mmol/l) de la momentul inițial la săptămânile 12 până la 28</b>				
<b>Analiză utilizând ANCOVA</b>				
Media LS	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
Î 95%	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Diferența medie LS (R-comparator)	-0,453		-0,373	
Î 95%	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
Valoarea P	< 0,0001		< 0,0001	

Valorile p prezentate pentru grupele DD ID și DD stabili reprezintă valori nominale ale p.  
ANCOVA: analiza covarianței; Î: interval de încredere; BCR: boală cronică de rinichi; DD: dependent de dializă; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; FAS: set analiză complet; ID: dializă incidental; IV: intravenos; LDL: lipoproteine de densitate mică; LS: diferența în media celor mai mici pătrate (least square); R: roxadustat.

<sup>1</sup>Perioada de timp pentru studiul PYRENEES (1517-CL-0613) a fost până la săptămâna 36, iar perioada de timp pentru studiul ROCKIES (D5740C0002) a fost de la săptămâna 36 până la finalizarea studiului.

În studiul SIERRAS (FGCL-4592-064) la pacienți dializați, proporția de pacienți care au primit o transfuzie de eritrocite în timpul tratamentului a fost semnificativ mai mică în grupul roxadustat față de grupul EPO-alfa (12,5% față de 21,1%); reducerea numerică nu a fost semnificativă statistic în studiul ROCKIES (D5740C00002) (9,8% față de 13,2%).

#### *Rezultate raportate de pacienții nedializați*

În studiul DOLOMITES (1517-CL-0610) non-inferioritatea roxadustat față de darbepoetină a fost stabilită în legătură cu SF-36 PF și SF-36 VT.

#### *Rezultate raportate de pacienții dializați*

În studiul PYRENEES (1517-CL-0613) non-inferioritatea roxadustat față de ASE a fost stabilită în legătură cu modificările SF-36 PF și SF-36 VT de la momentul inițial la săptămânile 12 până la 28.

#### *Siguranța clinică*

##### *Meta-analiza evenimentelor cardiovasculare adjudecate în comun*

O meta-analiză a evenimentelor adverse cardiovasculare majore adjudecate (MACE; o combinație între mortalitatea din toate cauzele [all-cause mortality ACM], infarctul miocardic, accidentele vasculare cerebrale) și MACE+ (o combinație de ACM, infarct miocardic, accident vascular cerebral și spitalizare

datorată fie unei angine instabile, fie insuficienței cardiace congestive) a fost efectuată pe 8984 pacienți din programul studiului de fază 3.

Rezultatele pentru MACE, MACE+ și ACM sunt prezentate pentru trei seturi de date, folosind rata de risc (RR) combinată și intervalul de încredere (ÎI) de 95% corespunzător. Aceste seturi de date includ:

- un set de date combinate, controlate cu placebo, la pacienții NDD cu corecție a Hb [include pacienți din studiile OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) și ALPS (1517-CL-0608); vezi Tabelul 4];
- un set de date combinate, controlate cu ASE, la pacienții NDD și DD ID cu corecție a Hb [include pacienți din studiile DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063), precum și pacienți DD ID din studiile SIERRAS (FGCL-4592-064) și ROCKIES (D5740C00002); vezi Tabelul 4];
- un set de date combinate, controlate cu ASE, la pacienții DD stabili cu conversie de la ASE [include pacienți din studiul PYRENEES (1517-CL-0613) și pacienți DD stabili din studiile ROCKIES (D5740C00002) și SIERRAS (FGCL-4592-064); vezi Tabelul 4].

*MACE, MACE+ și ACM în setul de date controlat cu placebo la pacienții cu BCR nedependenți de dializă, cu corecție a Hb*

La pacienții NDD, analiza pentru MACE, MACE+ și ACM din cadrul analizelor privind tratamentul a inclus toate datele de la începutul tratamentului de studiu până la 28 de zile de la finalizarea monitorizării tratamentului. Analizele privind tratamentul au folosit un model Cox ponderat invers pentru probabilitatea de limitare a observațiilor (metoda IPCW), care are ca scop corectarea pentru monitorizare a diferențelor dintre roxadustat și placebo, incluzând factorii identificați care contribuie la riscul crescut și întreruperea prematură, în special factorii determinanți pentru rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) și Hb la momentul inițial și în timp. Nu putem stabili cu certitudine dacă, în cazul acestui model, persistă ambiguități reziduale. Valorile RR pentru analizele privind tratamentul au fost de 1,26, 1,17 și 1,16 (vezi Tabelul 9). Analizele ITT au inclus toate datele de la începutul tratamentului de studiu până la finalizarea monitorizării de siguranță post-tratament. Analiza ITT a fost inclusă pentru a ilustra un dezechilibru în distribuirea riscului, în favoarea placebo, în analiza tratamentului; cu toate acestea, analizele ITT demonstrează în general o reducere a efectului tratamentului cu medicamentul de studiu și, în aceste analize ITT, influența nu poate fi complet exclusă, în special din cauza faptului că tratamentul de urgență cu ASE a fost introdus după întreruperea tratamentului de studiu. Valorile RR au fost de 1,10, 1,07 și 1,08, cu limite superioare în ÎI de 95% de 1,27, 1,21 și, respectiv, 1,26.

**Tabelul 9. Siguranța și mortalitatea cardiovasculară (CV) în grupa controlată cu placebo la pacienții NDD cu corecție a Hb**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 2386	Placebo n = 1884	Roxadustat n = 2386	Placebo n = 1 884	Roxadustat n = 2386	Placebo n = 1884
<b>Sub tratament</b>						
Număr de pacienți cu evenimente (%)	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
RR (ÎÎ 95%)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
<b>ITT</b>						
Numărul de pacienți cu evenimente (%)	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
RR (ÎÎ 95%)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: toate cauzele de mortalitate; ACM este o componentă a MACE/MACE+. ÎÎ: interval de încredere; FAIR: rata de incidență ajustată în perioada de monitorizare (număr de pacienți cu evenimente/100 pacient-ani); RR: rata de risc; ITT: intenție de tratament; MACE: eveniment advers cardiovascular major (deces, infarct miocardic și/sau accident vascular cerebral non-letal); MACE+: eveniment advers cardiovascular major, care include spitalizarea pentru angină instabilă și/sau insuficiență cardiacă congestivă.

*MACE, MACE+ și ACM în setul de date controlate cu ASE la pacienți cu BCR independenți de dializă și dependenți de dializă incidentali, cu corecție a Hb*

În scenariul de corecție a Hb la pacienții NDD și DD ID, caracteristicile de la momentul inițial și ratele de întrerupere a tratamentului au fost comparabile între grupurile de pacienți tratați cu roxadustat și grupurile de pacienți tratați cu ASE. Rezultatele analizei pentru MACE, MACE+ și ACM înregistrate sub tratament au demonstrat valori ale RR de 0,79, 0,78 și 0,78, cu limite superioare în ÎÎ de 95% ale RR de 1,02, 0,98 și, respectiv, 1,05 (vezi Tabelul 10). Analizele efectuate sub tratament nu prezintă dovezi ale creșterii siguranței cardiovasculare sau riscului de mortalitate cu roxadustat comparativ cu ASE la pacienții cu BCR care necesită corecția Hb.



**Tabelul 10. Siguranța și mortalitatea cardiovasculară în grupul controlat cu ASE la pacienții cu corecție a Hb**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1083	ASE n = 1059	Roxadustat n = 1083	ASE n = 1059	Roxadustat n = 1083	ASE n = 1059
<b>Sub tratament</b>						
Număr de pacienți cu evenimente (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
RI	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
RR (Î 95%)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: toate cauzele de mortalitate; ACM este o componentă a MACE/MACE+. Î: interval de încredere; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; RR: rata de risc; IR: rata de incidență (număr de pacienți cu evenimente/100 pacient-ani); MACE: eveniment advers cardiovascular major (deces, infarct miocardic și/sau accident vascular cerebral non-letal); MACE+: eveniment advers cardiovascular major, care include spitalizarea pentru angină instabilă și/sau insuficiență cardiacă congestivă.

*MACE, MACE+ și ACM în setul de date controlate cu ASE la pacienți cu BCR dependenți de dializă stabili, cu conversie de la ASE*

La pacienții DD stabili cu conversie de la ASE, rezultatele analizei pentru MACE, MACE+ și ACM înregistrate sub tratament au demonstrat valori ale RR de 1,18, 1,03 și 1,23, cu limite superioare în Î de 95% ale RR de 1,38, 1,19 și, respectiv, 1,49 (vezi Tabelul 11). Rezultatele din Tabelul 11 trebuie interpretate cu precauție, având în vedere faptul că pacienții repartizați pentru tratamentul cu roxadustat au făcut conversia de la ASE la începutul studiului. Prin urmare, riscul inerent asociat începerii unui nou tratament comparativ cu continuarea unui tratament în care Hb este stabilizată poate crea confuzie în ceea ce privește rezultatele observate, astfel încât comparația estimativă a efectelor tratamentului să nu poate fi cu adevărat realizată.

**Tabelul 11. Siguranța și mortalitatea cardiovasculară în grupul controlat cu ASE la pacienții DD stabili cu conversie de la ASE**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n= 1594	ASE n= 1594	Roxadustat n= 1594	ASE n= 1594	Roxadustat n= 1594	ASE n= 1594
<b>Sub tratament</b>						
Numărul de pacienți cu evenimente (%)	297 (18,6)	297 (18,6)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
RI	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
RR (Î 95%)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: toate cauzele de mortalitate; ACM este o componentă a MACE/MACE+. Î: interval de încredere; ASE: agent stimulator al eritropoiezei; RR: rata de risc; IR: rata de incidență (număr de pacienți cu evenimente/100 pacient-ani); MACE: eveniment advers cardiovascular major (deces, infarct miocardic și/sau accident vascular cerebral non-letal); MACE+: eveniment advers cardiovascular major, care include spitalizarea pentru angină instabilă și/sau insuficiență cardiacă congestivă.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea plasmatică a roxadustat (aria de sub curba în timp a concentrației de medicament din plasmă [ASC] și concentrațiile plasmatiche maxime [ $C_{max}$ ]) este proporțională cu doza în intervalul terapeutic recomandat al dozei. În regimul de dozare de trei ori pe săptămână, concentrațiile plasmatiche de roxadustat la starea de echilibru se obțin în interval de o săptămână (3 doze) cu acumulări minime. Farmacocinetica roxadustat nu se modifică în timp.

### Absorbție

Concentrațiile plasmatiche maxime ( $C_{max}$ ) se obțin de obicei la 2 ore după administrarea dozei, în stare de repaus alimentar.

Administrarea de roxadustat împreună cu alimente a scăzut valoarea  $C_{max}$  cu 25%, însă nu a modificat ASC față de starea de repaus alimentar. În concluzie, roxadustat poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

Roxadustat se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche umane (aproximativ 99%), în principal de albumină. Raportul sânge/plasmă al roxadustat este 0,6. Volumul de distribuție aparent la starea de echilibru este de 24 l.

### Metabolizare

Pe baza datelor *in vitro*, roxadustat este un substrat pentru enzimele CYP2C8 și UGT1A9, precum și pentru BCRP, OATP1B1, OAT1 și OAT3. Roxadustat nu este un substrat pentru OATP1B3 sau P-gp. Roxadustat este metabolizat în principal la hidroxi-roxadustat și roxadustat-*O*-glucuronid. Roxadustat în forma nemodificată a reprezentat componenta principală care a circulat în plasma umană: niciun metabolit detectabil din plasma umană nu a constituit mai mult de 10% din expunerea totală la materiale legate de medicament și nu au fost observați metaboliți specifici umani.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire mediu efectiv ( $t_{1/2}$ ) al roxadustat este de aproximativ 15 ore la pacienții cu BCR. Clearance-ul aparent total din organism (CL/F) al roxadustat este 1,1 l/oră la pacienții cu BCR care nu se află sub dializă și 1,4 l/oră la pacienții cu BCR sub dializă. Roxadustat și metaboliții săi nu sunt eliminați semnificativ prin hemodializă.

După administrarea pe cale orală de roxadustat radiomarcant la subiecții sănătoși, eliminarea medie a radioactivității a fost de 96% (50% prin materiile fecale, 46% prin urină). În materiile fecale, 28% din doză a fost excretată ca roxadustat nemodificat. Mai puțin de 2% din doză a fost identificat în urină ca roxadustat nemodificat.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Efectele vârstei, sexului, greutateii corporale și rasei*

Nu au fost identificate diferențe relevante clinic în farmacocinetica roxadustat în funcție de vârstă ( $\geq 18$ ), sex, rasă, greutatea corporală, funcția renală (eGFR) sau starea dializei la pacienții adulți cu anemie datorată BCR.

#### *Hemodializă*

La pacienții cu BCR dependenți de dializă, nu au fost observate diferențe semnificative între valorile parametrilor farmacocinetici la administrarea de roxadustat cu 2 ore înainte sau la 1 oră după hemodializă. Dializa este o cale neglijabilă de clearance general pentru roxadustat.

### *Insuficiență hepatică*

După o singură doză de 100 mg roxadustat, valoarea ASC medie a roxadustat a fost cu 23% mai mare, iar valoarea medie a  $C_{max}$  a fost cu 16% mai mică la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) și funcție renală normală, față de subiecții cu funcțiile hepatică și renală normale. Subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) și funcție renală normală au prezentat o creștere a  $ASC_{inf}$  a roxadustat nelegat (+70%) față de subiecții sănătoși.

Caracteristicile farmacocinetice ale roxadustat la subiecții cu insuficiență hepatică gravă (Child-Pugh Clasa C) nu au fost studiate.

### Interacțiuni cu alte medicamente

Pe baza datelor *in vitro*, roxadustat este un inhibitor al CYP2C8, BCRP, OATP1B1 și OAT3 (vezi pct. 4.5). Farmacocinetica rosiglitazonei (substrat moderat sensibil al CYP2C8) nu a fost afectată de administrarea concomitentă a roxadustat. Roxadustat poate fi un inhibitor al UGT1A1 pe cale intestinală, dar nu și hepatică și nu a demonstrat nicio inhibare a altor enzime metabolizante ale CYP sau a altor transportatori, sau inducția enzimelor CYP la concentrații relevante clinic. Nu există niciun efect semnificativ clinic al cărbunelui absorbant oral sau al omeprazolului asupra farmacocineticii roxadustat. Clopidogrel nu are niciun efect asupra expunerii la roxadustat la pacienții cu BCR.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### *Studii privind toxicitatea dozelor repetate*

În studiul privind dozele repetate intermitente, desfășurat pe durata a 26 de săptămâni, la șobolan Sprague-Dawley sau Fisher, roxadustat la aproximativ de 4 până la 6 ori ASC total la doza maximă recomandată la om (DMRO) a avut ca rezultat descoperiri histopatologice, inclusiv valvulopatii ale valvelor aortice și atrioventriculare (A-V). Aceste descoperiri au fost prezente atât la animale care supraviețuiau la momentul încheierii studiului, cât și la animale eutanasiate mai devreme, în stare muribundă. Mai mult, rezultatele nu au fost în totalitate reversibile, deoarece s-au regăsit și la animale aflate la finalul unei perioade de recuperare de 30 de zile.

Farmacologia exacerbată care a avut ca rezultat eritropoieza excesivă a fost observată în studiile privind toxicitatea dozelor repetate efectuate la animal sănătos.

Modificările hematologice precum scăderea numărului de trombocite în circulație, precum și creșteri ale timpului de tromboplastină parțial activată și a timpului de protrombină, au fost observate la șobolan începând aproximativ de la de 2 ori ASC total la DMRO. Au fost observați trombi în măduva osoasă (expuneri sistematice la aproximativ de 7 ori valoarea ASC totală la DMRO la șobolan), rinichi (expuneri sistematice la aproximativ de 5 până la 6 ori valoarea ASC totală la MRHD la șobolan), plămâni (expuneri sistematice la aproximativ de 8 ori și de 2 ori valoarea ASC totală la MRHD la șobolan și, respectiv, maimuța cynomolgus) și în inimă (expuneri sistematice la aproximativ de 4 până la 6 ori valoarea ASC totală la DMRO la șobolan).

### *Siguranța asupra creierului*

În studiul privind dozele repetate intermitente desfășurat pe parcursul a 26 de săptămâni la șobolan Sprague-Dawley, un animal, la aproximativ de 6 ori valoarea totală ASC la DMRO, a prezentat un rezultat histologic de necroză și glioză a creierului. La șobolanii Fisher tratați pe aceeași perioadă, a fost observată necroza creierului/hipocampusului la un total de patru animale, la aproximativ de 3 până la 5 ori valoarea ASC totală la DMRO.

Maimuțele cynomolgus cărora le-a fost administrat intermitent roxadustat timp de 22 sau 52 săptămâni nu au prezentat rezultate similare la expuneri sistematice de până la de aproximativ 2 ori valoarea ASC totală la DMRO.

### *Carcinogenitate și mutagenitate*

Roxadustat a avut rezultate negative la testul *in vitro* de mutagenitate Ames, la testul *in vitro* de aberații cromozomiale în limfocite din sânge uman periferic și un test micronucleic *in vivo* la șoarece, la de 40 ori DMRO pe baza unei doze echivalente la om.

În studiile privind carcinogenitatea la șoarece și șobolan, animalelor le-a fost administrat roxadustat în regimul clinic de dozare de trei ori pe săptămână. Datorită clearance-ului rapid al roxadustat la rozătoare, expunerile sistemice nu au fost continue pe durata perioadei de dozare. În consecință, posibilele efecte carcinogene nevizate direct ar putea fi subestimate.

Într-un studiu de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la șoareci, creșteri semnificative ale incidenței carcinomului pulmonar bronhoalveolar au fost observate în grupurile cu doze mici și mari (expuneri sistemice de aproximativ 1 dată și aproximativ de 3 ori valoarea totală a ASC la DMRO). O creștere semnificativă a apariției fibrosarcomelor subcutanate a fost observată la femelele din grupul cu doză mare (expuneri sistemice de aproximativ de 3 ori ASC total la DMRO).

Într-un studiu de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la șobolani, o creștere semnificativă a incidenței adenomului glandei mamare a fost observată la nivelul mediu al dozei (expunere sistemică mai mică de 1 dată valoarea totală a ASC la DMRO). Cu toate acestea, descoperirea nu a avut legătură cu doza, iar incidența acestui tip de tumoră a fost mai mică la cel mai mare nivel testat al dozei (expunere sistemică de aproximativ de 2 ori valoarea ASC totală la DMRO) și, din acest motiv, nu a fost luată în considerare ca având legătură cu articolul testat.

În studiile clinice nu au fost obținute rezultate similare cu cele din studiile privind carcinogenitatea efectuate la șoarece și șobolan.

### *Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării*

Roxadustat nu a avut niciun efect asupra împerecherii sau fertilității la șobolani masculi sau femele la aproximativ de 4 ori expunerea umană la DMRO. Cu toate acestea, la NOAEL la șobolani masculi, au existat scăderi în greutatea epididimului și a veziculelor seminale (cu lichid), fără efecte asupra fertilității masculine. Pentru toate rezultatele legate de organele de reproducere ale masculilor, NOEL a fost de 1,6 ori DMRO. La șobolani femele, au existat creșteri ale numărului de embrioni neviabili și pierderi post-implant la acest nivel al dozei față de animalele din grupul de control.

Rezultatele studiilor privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la șobolani și iepuri au demonstrat reducerea greutății corporale medii a fetoșilor și puilor nou-născuți, o creștere a greutății medii a placentei, a avorturilor și a mortalității puilor nou-născuți.

Șobolanilor Sprague-Dawley gestați cărora li s-a administrat roxadustat zilnic de la implantarea prin închiderea palatului dur (zilele de gestație 7 – 17) au prezentat o greutate corporală redusă a fetoșilor și o creștere a alterărilor scheletale, la aproximativ de 6 ori valoarea ASC total la DMRO. Roxadustat nu a avut niciun efect asupra supraviețuirii fetale post-implant.

Unui eșantion de iepuri gestați din Noua Zeelandă le-a fost administrat roxadustat în regim zilnic, de la ziua 7 de gestație până la ziua 19 de gestație și au fost efectuate operații cezariene în ziua 29 de gestație. Administrarea de roxadustat la expuneri sistemice de până la de aproximativ 3 ori ASC total la DMRO nu condus la descoperiri embrio-fetale. Cu toate acestea, un pui a fost avortat la aproximativ 1 dată ASC total la DMRO și 2 pui au fost avortați la aproximativ de 3 ori ASC total la DMRO, iar femelele care au avortat au prezentat un corp în stare slăbită.

În studiul de dezvoltare perinatală/postnatală la șobolani Sprague-Dawley, femelelor gestante le-a fost administrat roxadustat zilnic de la ziua 7 de gestație până la ziua 20 de lactație. Pe parcursul perioadei de lactație, puii femelelor cărora li s-a administrat roxadustat la aproximativ de 2 ori valoarea  $C_{max}$  totală la DMRO au prezentat o mortalitate ridicată în timpul perioadei de pre-înțarcare și au fost sacrificați la înțarcare. Puii femelelor cărora li s-a administrat roxadustat la doze care au rezultat în expuneri sistemice de aproximativ de 3 ori expunerea la om la DMRO au prezentat o scădere semnificativă a supraviețuirii la 21 de zile după naștere (indicele de lactație) comparativ cu puii din grupele de control.

Într-un studiu de cross-fostering (maternitate surogat), cele mai pronunțate efecte asupra viabilității puilor de șobolan au fost observate la puii expuși doar postnatal la roxadustat, iar viabilitatea puilor expuși la roxadustat până la naștere a fost mai mică decât cea a puilor neexpuși.

Studiul de cross-fostering în care puii de la șobolani neexpuși au fost încrucișați maternal cu femele tratate cu roxadustat (doza echivalentă la om de aproximativ 2 ori DMRO) au prezentat roxadustat în plasma puilor, indicând transferul de medicament prin lapte. Laptele de la aceste femele a conținut roxadustat. Puii care au fost expuși la laptele care conținea roxadustat au prezentat o rată de supraviețuire mai mică (85,1%) față de puii de la femele netratate, încrucișați cu femele mame surogat netratate (98,5% rată de supraviețuire). Greutatea corporală medie a puilor supraviețuitori expuși la roxadustat în timpul perioadei de lactație a fost, de asemenea, mai mică decât a puilor din grupul de control (fără expunere *in utero* – fără expunere în lapte).

#### *Siguranța cardiovasculară*

Un studiu farmacologic privind siguranța cardiovasculară a demonstrat creșteri ale frecvenței cardiace după o unică administrare a 100 mg/kg de roxadustat la maimuță. Nu s-au înregistrat efecte la nivelul canalelor hERG sau pe ECG. Studii farmacologice suplimentare de siguranță efectuate la șobolan au demonstrat că roxadustat a redus rezistența periferică totală, urmată de o creștere reflexă a frecvenței cardiace începând de la o expunere de șase ori mai mare decât expunerea la DMRO.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză, microcristalină (E460 (i))

Croscarmeloză sodică (E468)

Povidonă (E1201)

Stearat de magneziu (E470b)

#### Învelișul filmat

Alcool polivinilic (E1203)

Talc (E553b)

Macrogol (E1521)

Lac de aluminiu roșu Allura AC (E129)

Dioxid de titan (E171)

Lecitină (soia) (E322)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate, din PVC/Al, în cutie din carton conținând 12 x 1 comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1574/001  
EU/1/21/1574/002  
EU/1/21/1574/003  
EU/1/21/1574/004  
EU/1/21/1574/005

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

08/2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>