

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enrenzo 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Enrenzo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Enrenzo 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Enrenzo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Enrenzo 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Enrenzo 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg roxadustat.

Enrenzo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg roxadustat.

Enrenzo 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 70 mg roxadustat.

Enrenzo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg roxadustat.

Enrenzo 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg roxadustat.

### Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 20 mg περιέχει 40,5 mg λακτόζης, 0,9 mg λάκας αργιλίου Allura Red AC και 0,21 mg λεκιθίνης σόγιας.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 50 mg περιέχει 101,2 mg λακτόζης, 1,7 mg λάκας αργιλίου Allura Red AC και 0,39 mg λεκιθίνης σόγιας.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 70 mg περιέχει 141,6 mg λακτόζης, 2,1 mg λάκας αργιλίου Allura Red AC και 0,47 mg λεκιθίνης σόγιας.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 100 mg περιέχει 202,4 mg λακτόζης, 2,8 mg λάκας αργιλίου Allura Red AC και 0,63 mg λεκιθίνης σόγιας.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 150 mg περιέχει 303,5 mg λακτόζης, 3,7 mg λάκας αργιλίου Allura Red AC και 0,84 mg λεκιθίνης σόγιας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία).

### Enrenzo 20 mg δισκία

Ερυθρού χρώματος, ωοειδή δισκία (περίπου 8 mm × 4 mm) με το «20» χαραγμένο στη μία πλευρά.

### Enrenzo 50 mg δισκία

Ερυθρού χρώματος, ωοειδή δισκία (περίπου 11 mm × 6 mm) με το «50» χαραγμένο στη μία πλευρά.

#### Evrenzo 70 mg δισκία

Ερυθρού χρώματος, στρογγυλά δισκία (περίπου 9 mm) με το «70» χαραγμένο στη μία πλευρά.

#### Evrenzo 100 mg δισκία

Ερυθρού χρώματος, ωοειδή δισκία (περίπου 14 mm × 7 mm) με το «100» χαραγμένο στη μία πλευρά.

#### Evrenzo 150 mg δισκία

Ερυθρού χρώματος δισκία σχήματος αμυγδάλου (περίπου 14 mm × 9 mm) με το «150» χαραγμένο στη μία πλευρά.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Evrenzo ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με συμπτωματική αναιμία η οποία συσχετίζεται με χρόνια νεφρική νόσο (XNN).

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία με roxadustat θα πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της αναιμίας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Evrenzo, καθώς και κατά την απόφαση αύξησης της δόσης, θα πρέπει να αξιολογούνται όλα τα υπόλοιπα αίτια για την αναιμία.

Τα συμπτώματα της αναιμίας και τα επακόλουθα ενδέχεται να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη συνολική επιβάρυνση της νόσου. Είναι απαραίτητη η ιατρική αξιολόγηση της κλινικής πορείας και της κατάστασης κάθε μεμονωμένου ασθενούς. Επιπρόσθετα ως προς την παρουσία συμπτωμάτων αναιμίας, κριτήρια όπως ο ρυθμός πτώσης της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης (Hb), προηγούμενη ανταπόκριση σε θεραπεία με σίδηρο, καθώς και ο κίνδυνος να απαιτηθεί μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) θα μπορούσαν να έχουν συσχετιστεί κατά την αξιολόγηση της κλινικής πορείας και της κατάστασης του μεμονωμένου ασθενούς.

#### Δοσολογία

Η κατάλληλη δόση του roxadustat πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος τρεις φορές την εβδομάδα και όχι σε διαδοχικές ημέρες.

Η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται ώστε να επιτυγχάνονται και να διατηρούνται στοχευόμενα επίπεδα Hb της τάξης των 10 έως 12 g/dl όπως περιγράφεται παρακάτω.

Η θεραπεία με roxadustat δεν θα πρέπει να συνεχίζεται πέραν των 24 εβδομάδων εφόσον δεν επιτευχθεί κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της Hb. Θα πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικές εξηγήσεις και να αντιμετωπιστούν οι λόγοι για την ανεπαρκή ανταπόκριση πριν την επανέναρξη του Evrenzo.

#### Δόση έναρξης κατά την έναρξη της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να διασφαλίζονται επαρκή αποθέματα σιδήρου.

#### *Ασθενείς που δεν υποβάλλονται επί του παρόντος σε θεραπεία με παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA)*

Για τους ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία για την αναιμία και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ESA, η συνιστώμενη δόση έναρξης του roxadustat είναι 70 mg τρεις φορές την εβδομάδα σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 100 kg και 100 mg τρεις φορές την εβδομάδα σε ασθενείς με σωματικό βάρος 100 kg και άνω.

#### *Ασθενείς που μεταβαίνουν από θεραπεία με ESA*

Οι ασθενείς που υποβάλλονται τη δεδομένη στιγμή σε θεραπεία με ESA μπορούν να μεταβούν στο roxadustat. Ωστόσο, το ενδεχόμενο μετάβασης ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, και οι οποίοι κατά τα άλλα παραμένουν σταθεροί υπό θεραπεία με ESA, πρέπει να αξιολογείται μόνο όταν υπάρχει έγκυρη κλινική αιτιολόγηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η μετάβαση μη αιμοκαθαιρόμενων ασθενών που κατά τα άλλα παραμένουν σταθεροί υπό θεραπεία με ESA δεν έχει διερευνηθεί. Η απόφαση για τη θεραπεία αυτών των ασθενών με roxadustat θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον μεμονωμένο ασθενή.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του roxadustat βασίζεται στη μέση συνταγογραφηθείσα δόση του ESA εντός των 4 εβδομάδων πριν από τη μετάβαση (βλ. Πίνακα 1). Η πρώτη δόση του roxadustat θα πρέπει να αντικαταστήσει την επόμενη προγραμματισμένη δόση του τρέχοντος ESA.

**Πίνακας 1. Δόσεις έναρξης του roxadustat που πρέπει να λαμβάνονται τρεις φορές την εβδομάδα σε ασθενείς που μεταβαίνουν από θεραπεία με ESA**

Δαρμπεποετίνη άλφα ενδοφλέβια ή υποδόρια δόση (μικρογραμμάρια/εβδομάδα)	Εποετίνη ενδοφλέβια ή υποδόρια δόση (IU/εβδομάδα)	Μεθοξυπολυαιθυλενογλυκολο-εποετίνη βήτα ενδοφλέβια ή υποδόρια δόση (μικρογραμμάρια/μηνιαίως)	Δόση roxadustat (χιλιοστόγραμμα τρεις φορές την εβδομάδα)
Κάτω από 25	Κάτω από 5 000	Κάτω από 80	70
25 έως κάτω από 40	5 000 έως 8 000	80 έως και 120	100
40 έως και 80	Πάνω από 8 000 έως και συμπεριλαμβανομένων 16 000	Πάνω από 120 έως και συμπεριλαμβανομένων 200	150
Πάνω από 80	Πάνω από 16 000	Πάνω από 200	200

ESA: παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης

#### Προσαρμογή της δόσης και παρακολούθηση της Hb

Η εξατομικευμένη δόση συντήρησης κυμαίνεται από 20 mg έως 400 mg τρεις φορές την εβδομάδα (βλ. παράγραφο *μέγιστη συνιστώμενη δόση*). Τα επίπεδα της Hb θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε δύο εβδομάδες έως ότου επιτευχθεί και σταθεροποιηθεί το επιθυμητό επίπεδο Hb των 10 έως 12 g/dl, και εφεξής κάθε 4 εβδομάδες ή όπως ενδείκνυται κλινικά.

Η δόση του roxadustat μπορεί να προσαρμοστεί βαθμιαία προς τα πάνω ή προς τα κάτω από τη δόση έναρξης 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, και εφεξής κάθε 4 εβδομάδες εκτός και αν η Hb αυξηθεί περισσότερο από 2 g/dl, περίπτωση κατά την οποία η δόση θα πρέπει να μειώνεται αμέσως κατά ένα βήμα. Κατά την προσαρμογή της δόσης του roxadustat, λάβετε υπόψη το τρέχον επίπεδο Hb και τον πρόσφατο ρυθμό μεταβολής του επιπέδου της Hb εντός των τελευταίων 4 εβδομάδων, και ακολουθήστε τα βήματα προσαρμογής της δόσης σύμφωνα με τον αλγόριθμο προσαρμογής της δόσης που περιγράφεται στον Πίνακα 2.

Οι βαθμιαίες προσαρμογές της δόσης προς τα επάνω ή προς τα κάτω θα πρέπει να ακολουθούν την αλληλουχία των διαθέσιμων δόσεων:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (μόνο για αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN).

**Πίνακας 2. Κανόνες προσαρμογής δόσης**

Μεταβολή στην Hb εντός των προηγούμενων 4 εβδομάδων <sup>1</sup>	Τρέχον επίπεδο Hb (g/dl):			
	Κάτω από 10,5	10,5 έως 11,9	12,0 έως 12,9	13,0 ή υψηλότερο

<b>Μεταβολή τιμής πάνω από +1,0 g/dl</b>	Καμία αλλαγή	Μείωση δόσης κατά ένα βήμα	Μείωση δόσης κατά ένα βήμα	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση, παρακολουθείτε το επίπεδο της Hb και ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση όταν η Hb είναι κάτω από 12,0 g/dl, σε δόση μειωμένη κατά δύο βήματα
<b>Μεταβολή τιμής μεταξύ -1,0 και +1,0 g/dl</b>	Αύξηση δόσης κατά ένα βήμα	Καμία αλλαγή	Μείωση δόσης κατά ένα βήμα	
<b>Μεταβολή τιμής κάτω από -1,0 g/dl</b>	Αύξηση δόσης κατά ένα βήμα	Αύξηση δόσης κατά ένα βήμα	Καμία αλλαγή	

Η δόση του roxadustat δεν θα πρέπει να προσαρμόζεται συχνότερα από μία φορά κάθε 4 εβδομάδες, εκτός και αν η Hb αυξηθεί κατά περισσότερα από 2 g/dl οποιαδήποτε στιγμή εντός μιας περιόδου 4 εβδομάδων, περίπτωση κατά την οποία η δόση θα πρέπει να μειώνεται αμέσως κατά ένα βήμα.

<sup>1</sup>Μεταβολή της αιμοσφαιρίνης (Hb) εντός των προηγούμενων 4 εβδομάδων = (τρέχουσα τιμή Hb) – (προηγούμενη τιμή Hb που ελήφθη πριν από 4 εβδομάδες).

Αν απαιτείται επιπλέον μείωση της δόσης για έναν ασθενή που λαμβάνει ήδη τη χαμηλότερη δόση (20 mg τρεις φορές την εβδομάδα), μην μειώσετε τη δόση των 20 mg σπάζοντας το δισκίο, απλώς μειώστε τη συχνότητα δόσης σε δύο φορές την εβδομάδα. Αν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης, η συχνότητα δόσης μπορεί να μειωθεί περαιτέρω σε μία φορά την εβδομάδα.

#### *Δόση συντήρησης*

Αφού γίνει σταθεροποίηση στα στοχευόμενα επίπεδα Hb μεταξύ 10 και 12 g/dl, τα επίπεδα της Hb θα πρέπει να εξακολουθήσουν να παρακολουθούνται τακτικά και να ακολουθούνται οι κανόνες προσαρμογής της δόσης (βλ. Πίνακα 2).

#### *Ασθενείς που ξεκινούν αιμοκάθαρση ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με roxadustat*

Δεν απαιτείται καμία συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με XNN που ξεκινούν αιμοκάθαρση ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με roxadustat. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις κανόνες προσαρμογής δόσης (βλ. Πίνακα 2).

#### *Ταυτόχρονη θεραπεία με roxadustat και επαγωγείς ή αναστολείς*

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της ταυτόχρονης θεραπείας με ισχυρούς αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη) του CYP2C8, ή αναστολείς (π.χ. προμπενεσίδη) του UGT1A9: τα επίπεδα της Hb θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και να ακολουθούνται οι κανόνες προσαρμογής δόσης (βλ. Πίνακα 2, βλ. επίσης παραγράφους 4.5 και 5.2).

#### *Μέγιστη συνιστώμενη δόση*

Μη αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς να μην υπερβαίνουν μια δόση roxadustat των 3 mg/kg σωματικού βάρους ή 300 mg τρεις φορές την εβδομάδα, όποια εξ αυτών είναι χαμηλότερη.

Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς να μην υπερβαίνουν μια δόση roxadustat 3 mg/kg σωματικού βάρους ή 400 mg τρεις φορές την εβδομάδα, όποια εξ αυτών είναι χαμηλότερη.

#### *Παραληφθείσα δόση*

Αν παραληφθεί μια δόση και απομένει πάνω από 1 ημέρα έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η δόση που παραλήφθηκε πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό. Αν απομένει μία ημέρα ή λιγότερη μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η δόση πρέπει να παραλείπεται και να

λαμβάνεται η επόμενη δόση την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Σε κάθε περίπτωση, από εκεί και μετά θα πρέπει να συνεχίζεται το τακτικό δοσολογικό πρόγραμμα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή του επιπέδου της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του roxadustat σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση έναρξης πρέπει να μειώνεται στο μισό ή στο επίπεδο δόσης που είναι πλησιέστερο προς το ήμισυ της δόσης έναρξης κατά την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh). Το Evrenzo δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρής μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh), καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του roxadustat σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Evrenzo πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, να μην σπάνε ή να θρυμματίζονται, λόγω απουσίας κλινικών δεδομένων υπό τις συγκεκριμένες συνθήκες, καθώς και για να προστατεύεται ο φωτοευαίσθητος πυρήνας του δισκίου από τη φωτοαποδόμηση.

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη χορήγηση δεσμευτικών του φωσφόρου (πλην του λανθανίου) ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, όπως ασβέστιο, σίδηρο, μαγνήσιο ή αργίλιο (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Το Evrenzo αντενδείκνυται στις εξής παθήσεις:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στα φιστίκια, στη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Καρδιαγγειακός κίνδυνος και κίνδυνος θνησιμότητας

Συνολικά, έχει εκτιμηθεί ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και ο κίνδυνος θνησιμότητας για τη θεραπεία με roxadustat είναι συγκρίσιμοι με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον κίνδυνο θνησιμότητας για τη θεραπεία με ESA, βάσει δεδομένων από απευθείας σύγκριση αμφοτέρων των θεραπειών (βλ. παράγραφο 5.1). Δεδομένου ότι, για τους μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με ΧΝΝ, αυτός ο κίνδυνος δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί με επαρκή βαθμό εμπιστοσύνης έναντι του εικονικού φαρμάκου, μια απόφαση για τη θεραπεία αυτών των ασθενών με roxadustat θα πρέπει να βασίζεται σε παρόμοια ζητήματα τα οποία θα εφαρμόζονταν πριν από τη θεραπεία με έναν ESA. Επιπλέον, έχουν προσδιοριστεί μερικοί παράγοντες που συντελούν στην επιβολή αυτού του κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της απουσίας ανταπόκρισης στη θεραπεία και της μετάβασης αιμοκαθαιρόμενων ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ESA και βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Σε περίπτωση απουσίας ανταπόκρισης, η θεραπεία με roxadustat δεν θα πρέπει να συνεχίζεται πέραν των 24 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Το ενδεχόμενο μετάβασης ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, και οι

οποίοι κατά τα άλλα παραμένουν σταθεροί υπό θεραπεία με ESA, πρέπει να αξιολογείται μόνο όταν υπάρχει έγκυρη κλινική αιτιολόγηση (βλ. παράγραφο 4.2). Για μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με ΧΝΝ που παραμένουν σταθεροί υπό θεραπεία με ESA, δεν ήταν δυνατή η εκτίμηση του κινδύνου, καθότι δεν έχει διεξαχθεί μελέτη για αυτούς τους ασθενείς. Η απόφαση για τη θεραπεία αυτών των ασθενών με roxadustat θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον μεμονωμένο ασθενή.

#### Θρομβωτικά αγγειακά συμβλήματα

Ο αναφερόμενος κίνδυνος θρομβωτικών αγγειακών συμβαμάτων (TVE) θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του οφέλους που θα προκύψει από τη θεραπεία με το roxadustat, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση TVE, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας και του προηγούμενου ιστορικού TVE [π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και πνευμονική εμβολή (PE)]. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αναφέρθηκε ως συχνή και η πνευμονική εμβολή ως όχι συχνή μεταξύ των ασθενών σε κλινικές μελέτες. Στην πλειονότητά τους, τα επεισόδια εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων και πνευμονικών εμβολών ήταν σοβαρά.

Η θρόμβωση αγγειακής προσπέλασης (VAT) αναφέρθηκε ως πολύ συχνή μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με ΧΝΝ σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8).

Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΧΝΝ, τα ποσοστά της VAT στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με roxadustat ήταν υψηλότερα τις πρώτες 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, σε τιμές Hb πάνω από 12 g/dl και ποσοστιαίας αύξησης της Hb πάνω από 2 g/d εντός 4 εβδομάδων. Συνιστάται να γίνεται παρακολούθηση των επιπέδων της Hb και προσαρμογή της δόσης με χρήση των κανόνων προσαρμογής δόσης (βλ. Πίνακα 2) προκειμένου να αποφεύγονται επίπεδα Hb πάνω από 12 g/dl και αύξηση της Hb πάνω από 2 g/dl εντός 4 εβδομάδων.

Οι ασθενείς με σημεία και συμπτώματα TVE θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα και να υποβάλλονται σε θεραπεία σύμφωνα με το πρότυπο περίθαλψης. Η απόφαση για την προσωρινή ή την οριστική διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον μεμονωμένο ασθενή.

#### Επιληπτικές κρίσεις

Συμβλήματα επιληπτικών κρίσεων αναφέρθηκαν ως συχνά μεταξύ των ασθενών σε κλινικές μελέτες, οι οποίοι λάμβαναν roxadustat (βλ. παράγραφο 4.8). Το roxadustat θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (σπασμών), επιληψίας ή ιατρικών παθήσεων που συσχετίζονται με προδιάθεση για επιληπτική δραστηριότητα, όπως λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η απόφαση για την προσωρινή ή την οριστική διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον εκάστοτε ασθενή.

#### Σοβαρές λοιμώξεις

Οι πλέον συχνά αναφερόμενες σοβαρές λοιμώξεις ήταν η πνευμονία και οι ουρολοιμώξεις. Οι ασθενείς με σημεία και συμπτώματα λοίμωξης θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα και να υποβάλλονται σε θεραπεία σύμφωνα με το πρότυπο περίθαλψης.

#### Σηψαιμία

Η σηψαιμία ήταν μία από τις πλέον συχνά αναφερόμενες σοβαρές λοιμώξεις και συμπεριλάμβανε θανατηφόρα συμβλήματα. Οι ασθενείς με σημεία και συμπτώματα σηψαιμίας (π.χ. λοίμωξη που εξαπλώνεται σε ολόκληρο τον οργανισμό με χαμηλή αρτηριακή πίεση και δυνητική οργανική ανεπάρκεια) θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως και να υποβάλλονται σε θεραπεία σύμφωνα με το πρότυπο περίθαλψης.

#### Ανεπαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία

Η ανεπαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία με roxadustat θα πρέπει να δίνει έναυσμα για την αναζήτηση των αιτιολογικών παραγόντων. Οι ανεπάρκειες θρεπτικών συστατικών θα πρέπει να διορθώνονται. Οι διαμεσολαβούσες λοιμώξεις, η λανθάνουσα απώλεια αίματος, η αιμόλυση, η τοξικότητα του αλουμινίου, οι υποκείμενες αιματολογικές ασθένειες ή η ίνωση του μυελού των οστών μπορεί επίσης να μειώσουν την ερυθροποιητική ανταπόκριση. Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων θα πρέπει να

θεωρείται μέρος της αξιολόγησης. Στην περίπτωση που οι τυπικές αιτίες μη ανταπόκρισης έχουν αποκλειστεί, και ο ασθενής εμφανίζει δικτυοερυθροκυτταροπενία, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση ελέγχου του μυελού των οστών. Χωρίς αντιμετωπίσιμη αιτία της ανεπαρκούς ανταπόκρισης, η θεραπεία με το Ενvenzo δεν θα πρέπει να συνεχίζεται πέραν των 24 εβδομάδων θεραπείας.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσοχή όταν το roxadustat χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh). Το Ενvenzo δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρής μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Εγκυμοσύνη και αντισύλληψη

Η θεραπεία με roxadustat δεν θα πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή όταν κατά την εγκυμοσύνη διαγνωστεί αναιμία σχετιζόμενη με ΧΝΝ. Στις περιπτώσεις αυτές, θα πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία, εφόσον ενδείκνυται. Αν υπάρξει εγκυμοσύνη ενώ γίνεται χορήγηση του roxadustat, η θεραπεία θα πρέπει να σταματά και να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία, εφόσον ενδείκνυται. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Ενvenzo (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### Κακή χρήση

Η κακή χρήση μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αύξηση του συμπιεσμένου όγκου κυττάρων. Αυτό μπορεί να συσχετιστεί με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές του καρδιαγγειακού συστήματος.

#### Έκδοχα

Το Ενvenzo περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Ενvenzo περιέχει τη χρωστική λάκα αργιλίου Allura Red AC (βλ. παράγραφο 6.1) η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Το Ενvenzo περιέχει ίχνη λεκιθίνης σόγιας. Οι ασθενείς που είναι αλλεργικοί στα φιστίκια ή στη σόγια δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν το παρόν φαρμακευτικό προϊόν.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο roxadustat

*Δεσμευτικά του φωσφόρου και άλλα προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα*

Η συγχορήγηση του roxadustat με τα δεσμευτικά του φωσφόρου ανθρακική σεβλαμέρη ή οξικό ασβέστιο σε υγιή άτομα μείωσε την AUC του roxadustat κατά 67% και 46% και την C<sub>max</sub> κατά 66% και 52%, αντίστοιχα. Το roxadustat μπορεί να σχηματίζει χηλική ένωση με πολυσθενή κατιόντα, όπως στα δεσμευτικά του φωσφόρου ή άλλα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο, μαγνήσιο ή αργίλιο. Η σταδιακή χορήγηση των δεσμευτικών του φωσφόρου (με διαφορά τουλάχιστον 1 ώρα) δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο roxadustat σε ασθενείς με ΧΝΝ. Το roxadustat θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη χορήγηση των δεσμευτικών του φωσφόρου ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή συμπληρωμάτων που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα (βλ. παράγραφο 4.2). Αυτός ο περιορισμός δεν ισχύει για το ανθρακικό λανθάνιο, καθώς η συγχορήγηση του roxadustat με ανθρακικό λανθάνιο δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική μεταβολή στην έκθεση του roxadustat στο πλάσμα.

#### *Τροποποιητικά της δράσης του CYP2C8 ή του UGT1A9*

Το roxadustat είναι υπόστρωμα των CYP2C8 και UGT1A9. Η συγχορήγηση του roxadustat με γεμφιβροζίλη (αναστολέας του CYP2C8 και του OATP1B1) ή της προμπενεσίδης (αναστολέας της UGT και των OAT1/OAT3) σε υγιή άτομα αύξησε την AUC του roxadustat κατά 2,3 φορές και την C<sub>max</sub> κατά 1,4 φορές. Παρακολουθείτε τα επίπεδα της Hb κατά την έναρξη ή τη διακοπή συγχορηγούμενης θεραπείας με γεμφιβροζίλη, προμπενεσίδη, άλλους ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς του CYP2C8 ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του UGT1A9. Προσαρμόστε τη δόση του



roxadustat ακολουθώντας τους κανόνες προσαρμογής δόσης (βλ. Πίνακα 2) με βάση την παρακολούθηση της Hb.

#### Επιδράσεις του roxadustat σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### Υποστρώματα του OATP1B1 ή της BCRP

Το roxadustat είναι αναστολέας των BCRP και OATP1B1. Αυτοί οι μεταφορείς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εντερική και ηπατική πρόσληψη και αποβολή των στατινών. Η συγχορήγηση 200 mg του roxadustat με σιμβαστατίνη σε υγιή άτομα αύξησε την AUC και την  $C_{max}$  της σιμβαστατίνης 1,8 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, και την AUC και την  $C_{max}$  του οξέος της σιμβαστατίνης (του ενεργού μεταβολίτη της σιμβαστατίνης) 1,9 φορές και 2,8 φορές, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις της σιμβαστατίνης και του οξέος της σιμβαστατίνης αυξήθηκαν επίσης όταν η σιμβαστατίνη χορηγήθηκε 2 ώρες πριν ή 4 ή 10 ώρες μετά το roxadustat. Η συγχορήγηση 200 mg του roxadustat με ροσουβαστατίνη αύξησε την AUC και την  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης 2,9 και 4,5 φορές, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση 200 mg του roxadustat με ατορβαστατίνη αύξησε την AUC και την  $C_{max}$  της ατορβαστατίνης 2,0 και 1,3 φορές, αντίστοιχα.

Αλληλεπιδράσεις αναμένονται επίσης με άλλες στατίνες. Όταν γίνεται συγχορήγηση με το roxadustat, λάβετε υπόψη αυτήν την αλληλεπίδραση και παρακολουθήστε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με τις στατίνες και την ανάγκη μείωσης της δόσης στατίνης. Ανατρέχετε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της στατίνης κατά την απόφαση της κατάλληλης δόσης στατίνης για τον εκάστοτε ασθενή.

Το roxadustat μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο πλάσμα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία αποτελούν υποστρώματα της BCRP ή του OATP1B1. Παρακολουθείτε τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και προσαρμόστε αντίστοιχα τη δόση.

#### Roxadustat και ESA

Δεν συνιστάται να συνδυάζεται η χορήγηση του roxadustat με ESA, καθώς ο συνδυασμός δεν έχει μελετηθεί.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του roxadustat σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το roxadustat αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Το roxadustat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αν προκύψει εγκυμοσύνη ενώ γίνεται χορήγηση του Evrenzo, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να γίνεται μετάβαση σε εναλλακτικές θεραπείες, εφόσον ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το roxadustat/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του roxadustat στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3). Το Evrenzo αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

#### Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα, δεν υπήρξαν επιδράσεις του roxadustat στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν μεταβολές στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα των αρουραίων. Οι πιθανές επιδράσεις του roxadustat στην ανδρική γονιμότητα είναι επί του παρόντος άγνωστες. Σε μια δόση τοξική για τη μητέρα, παρατηρήθηκε αυξημένη εμβρυϊκή απώλεια (βλ. παράγραφο 5.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής

αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Evrenzo.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το roxadustat έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Evrenzo (βλ. παράγραφο 4.4). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Evrenzo αξιολογήθηκε σε 3 542 μη αιμοκαθαιρόμενους (NDD) ασθενείς και σε 3 353 αιμοκαθαιρόμενους (DD) ασθενείς με αναιμία και ΧΝΝ που έχουν λάβει τουλάχιστον μία δόση roxadustat.

Οι πλέον συχνές ( $\geq 10\%$ ) ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συσχετίστηκαν με το roxadustat είναι υπέρταση (13,9%), θρόμβωση αγγειακής προσέλασης (12,8%), διάρροια (11,8%), περιφερικό οίδημα (11,7%), υπερκαλιαιμία (10,9%) και ναυτία (10,2%).

Οι πλέον συχνές ( $\geq 1\%$ ) σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συσχετίστηκαν με το roxadustat ήταν σηψαιμία (3,4%), υπερκαλιαιμία (2,5%), υπέρταση (1,4%) και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (1,2%).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται σε αυτήν την παράγραφο ανά κατηγορία συχνότητας.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1\ 000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10\ 000$  έως  $< 1/1\ 000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10\ 000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (SOC)	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Σηψαιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπερκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση, θρόμβωση αγγειακής προσπέλασης (VAT) <sup>1</sup>
	Συχνές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια
	Συχνές	Δυσκοιλιότητα, έμετος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Υπερχοληρυθριναιμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Περιφερικό οίδημα

<sup>1</sup>Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετίζεται με ασθενείς XNN που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ενώ λάμβαναν roxadustat.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Θρομβωτικά αγγειακά επεισόδια*

Στους μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN, τα συμβάματα ΕΦΘ ήταν όχι συχνά, εμφανιζόμενα στο 1,0% (0,6 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του roxadustat και 0,2% (0,2 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN, συμβάματα ΕΦΘ εμφανίστηκαν στο 1,3% (0,8 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του roxadustat και 0,3% (0,1 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα των ESAs (βλ. παράγραφο 4.4).

Στους μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN, πνευμονική εμβολή παρατηρήθηκε στο 0,4% (0,2 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του roxadustat συγκριτικά με το 0,2% (0,1 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN, πνευμονική εμβολή παρατηρήθηκε στο 0,6% (0,3 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του roxadustat συγκριτικά με το 0,5% (0,3 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα των ESAs (βλ. παράγραφο 4.4).

Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN, θρόμβωση αγγειακής προσπέλασης παρατηρήθηκε στο 12,8% (7,6 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του roxadustat, συγκριτικά με το 10,2% (5,4 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα των ESAs (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Επιληπτικές κρίσεις*

Στους μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΧΝΝ, επιληπτικές κρίσεις εμφανίστηκαν στο 1,1% (0,6 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του roxadustat και στο 0,2% (0,2 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΧΝΝ, επιληπτικές κρίσεις εμφανίστηκαν στο 2,0% (1,2 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του roxadustat και στο 1,6% (0,8 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα των ESAs (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Σηψαιμία*

Στους μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΧΝΝ, σηψαιμία παρατηρήθηκε στο 2,1% (1,3 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του roxadustat, συγκριτικά με το 0,4% (0,3 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΧΝΝ, σηψαιμία παρατηρήθηκε στο 3,4% (2,0 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα του roxadustat, συγκριτικά με το 3,4% (1,8 ασθενείς με συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης) στην ομάδα των ESAs (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Εφάπαξ υπερθεραπευτικές δόσεις του roxadustat 5 mg/kg (έως και 510 mg) σε υγιή άτομα συσχετίστηκαν με παροδική αύξηση της καρδιακής συχνότητας, αυξημένη συχνότητα ήπιου έως μέτριου μυοσκελετικού άλγους, κεφαλαλγίες, φλεβοκομβική ταχυκαρδία και, λιγότερο συχνά, χαμηλή αρτηριακή πίεση, αυτά τα ευρήματα ήταν στο σύνολό τους μη σοβαρά. Η υπερδοσολογία του roxadustat μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της Hb πάνω από το επιθυμητό επίπεδο (10 - 12 g/dl), κάτι που θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με διακοπή ή μείωση της δοσολογίας του roxadustat (βλ. παράγραφο 4.2) και με προσεκτική παρακολούθηση και θεραπεία, όπως ενδείκνυται κλινικά. Το roxadustat και οι μεταβολίτες του δεν απομακρύνονται σημαντικά μέσω αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 5.2).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαναιμικά σκευάσματα, άλλα αντιαναιμικά σκευάσματα, κωδικός ATC: B03XA05.

### Μηχανισμός δράσης

Το roxadustat είναι ένας αναστολέας των προλυλο-υδροξυλασών του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα (HIF-PH). Η δράση των ενζύμων του HIF-PH ελέγχει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα του HIF, ενός μεταγραφικού παράγοντα ο οποίος ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων που συμμετέχουν στην ερυθροποίηση. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού του HIF είναι σημαντική για την απόκριση προσαρμογής στην υποξία προκειμένου να αυξηθεί η παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μέσω της αναστρέψιμης αναστολής του HIF-PH, το roxadustat διεγείρει μια συντονισμένη ερυθροποιητική απόκριση η οποία περιλαμβάνει την αύξηση των επιπέδων ενδογενούς ερυθροποιητίνης (EPO) πλάσματος, τη ρύθμιση των πρωτεϊνών μεταφοράς σιδήρου και τη μείωση της ενιδίνης (μιας πρωτεΐνης ρύθμισης του σιδήρου η οποία αυξάνεται κατά τη φλεγμονή στη ΧΝΝ). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας σιδήρου, αυξημένη παραγωγή Hb και αυξημένη μάζα ερυθροκυττάρων.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

#### *Επιδράσεις στο διάστημα QTc και στην καρδιακή συχνότητα*

Μια διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT (TQT) σε υγιή άτομα με το roxadustat σε εφάπαξ θεραπευτική δόση 2,75 mg/kg και εφάπαξ υπερθεραπευτική δόση 5 mg/kg (έως και 510 mg) δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QTc. Η ίδια διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT κατέδειξε διορθωμένη από το εικονικό φάρμακο αύξηση της καρδιακής συχνότητας έως και 9 με 10 bpm στις 8 έως 12 ώρες μετά τη δόση των 2,75 mg/kg και 15 έως 18 bpm στις 6 έως 12 ώρες μετά τη δόση των 5 mg/kg.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Πρόγραμμα ανάπτυξης στην αναιμία με ΧΝΝ*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του roxadustat αξιολογήθηκαν για τουλάχιστον 52 εβδομάδες σε ένα πρόγραμμα φάσης 3, το οποίο διενεργήθηκε παγκοσμίως και αποτελούταν από 8 πολυκεντρικές και τυχαιοποιημένες μελέτες σε μη αιμοκαθαιρόμενους (NDD) και αιμοκαθαιρόμενους (DD) ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία (βλ. Πίνακα 4).

Τρεις μελέτες που διενεργήθηκαν σε NDD ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 ήταν διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (μελέτη ALPS, 1517-CL-0608, μελέτη ANDES, FGCL-4592-060, μελέτη OLYMPUS, D5740C00001), ενώ μία μελέτη ήταν ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με ESA (μελέτη DOLOMITES, 1517-CL-0610) με χρήση δαρμπεποετίνης άλφα ως συγκριτικού παράγοντα. Όλες οι μελέτες NDD αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε μη υποβαλλόμενους σε θεραπεία με ESA ασθενείς, διορθώνοντας και στη συνέχεια διατηρώντας την Hb στο στοχευόμενο εύρος των 10 έως 12 g/dl (ρύθμιση διόρθωσης της Hb).

Τέσσερις ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενες με ESA μελέτες DD (παράγοντας έλεγχου: εποετίνη άλφα ή/και δαρμπεποετίνη άλφα) σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε κλινικές μελέτες με διαφορετικό σχεδιασμό:

- με σχεδιασμό για τη διόρθωση της Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- με σχεδιασμό για τη μετάβαση από ESA σε roxadustat, για τη διατήρηση της Hb εντός του στοχευόμενου εύρους (μελέτη PYRENEES, 1517-CL-0613, μελέτη SIERRAS, FGCL-4592-064).
- ή με συνδυασμό των προσεγγίσεων διόρθωσης της Hb και μετάβασης από ESA (μελέτη ROCKIES, D5740C00002).

Οι ασθενείς στις μελέτες NDD είχαν ΧΝΝ σταδίου 3 έως 5 και δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Όλοι οι ασθενείς είχαν μέση τιμή Hb  $\leq 10,0$  g/dl πλην των ασθενών στη μελέτη DOLOMITES (1517-CL-0610), η οποία επέτρεπε μέση τιμή Hb  $\leq 10,5$  g/dl. Τα επίπεδα φερριτίνης έπρεπε να είναι  $\geq 30$  ng/ml (μελέτη ALPS, 1517-CL-0608, μελέτη ANDES, FGCL-4592-060),  $\geq 50$  ng/ml (μελέτη OLYMPUS, D5740C00001) ή  $\geq 100$  ng/ml (μελέτη DOLOMITES, 1517-CL-0610). Εξαιρουμένων των ασθενών στη μελέτη (OLYMPUS, D5740C00001), η οποία επέτρεπε τη θεραπεία με ESA έως 6 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς δεν έπρεπε να είχαν λάβει καμία θεραπεία με ESA εντός 12 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση.

Οι ασθενείς στις μελέτες DD έπρεπε να υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση: stable DD για τους ασθενείς στη μελέτη PYRENEES (1517-CL-0613), η οποία οριζόταν ως η αιμοκάθαρση για διάστημα μεγαλύτερο των 4 μηνών, ή incident (ID) DD για τους ασθενείς στη μελέτη HIMALAYAS (FGCL-4592-063), η οποία οριζόταν ως αιμοκάθαρση για διάστημα  $\geq 2$  εβδομάδες και  $\leq 4$  μήνες. Οι ασθενείς στις μελέτες SIERRAS (FGCL-4592-064) και ROCKIES (D5740C00002) περιλάμβαναν ασθενείς τόσο υπό σταθερή (περίπου το 80% με 90%) όσο και υπό ID (περίπου 10% έως 20%) DD. Η φερριτίνη έπρεπε να είναι  $\geq 100$  ng/ml σε όλους τους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς απαιτούσαν ενδοφλέβιο ή υποδόριο ESA για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση, πλην των ασθενών στη μελέτη HIMALAYAS (FGCL-4592-063), η οποία απέκλειε τους ασθενείς που είχαν λάβει οποιαδήποτε θεραπεία με ESA εντός 12 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση.

Η θεραπεία με roxadustat ακολουθούσε τις αρχές των οδηγιών χορήγησης που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2.

Τα δημογραφικά στοιχεία και όλα τα χαρακτηριστικά έναρξης σε όλες τις μεμονωμένες μελέτες ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων του roxadustat και των ομάδων ελέγχου. Η διάμεση ηλικία κατά την τυχαιοποίηση ήταν τα 55 έως 69 έτη, με 16,6% έως 31,1% να εμπίπτουν στο εύρος των 65-74 ετών, και 6,8% έως 35% να είναι ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Το ποσοστό των γυναικών ασθενών κυμαινόταν από 40,5% έως 60,7%. Οι συχνότερα εκπροσωπούμενες φυλές σε όλες τις μελέτες ήταν η λευκή, η μαύρη ή αφροαμερικανική και η ασιατική. Οι συχνότερες αιτιολογίες της ΧΝΝ ήταν διαβητική και υπερτασική νεφροπάθεια. Η διάμεση τιμή των επιπέδων Hb κυμαινόταν από 8,60 έως 10,78 g/dl. Περίπου το 50-60% των ασθενών NDD και το 80-90% των ασθενών DD είχε επαρκή αποθέματα σιδήρου κατά την αρχική αξιολόγηση.

Συγκεντρώθηκαν δεδομένα από επτά μελέτες φάσης 3 για δύο ξεχωριστούς πληθυσμούς (τρεις NDD και τέσσερις DD) (βλ. Πίνακα 4).

Τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες NDD (2 386 ασθενείς υπό αγωγή με roxadustat, 1 884 ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο) συμπεριλήφθηκαν στο σύνολο NDD. Δεδομένα από την ελεγχόμενη με ESA, NDD μελέτη φάσης 3 DOLOMITES (1517-CL-0610, 323 ασθενείς υπό αγωγή με roxadustat και 293 ασθενείς υπό αγωγή με δαρμπεποετίνη άλφα) δεν συμπεριλαμβάνονται στις συγκεντρωτικές αναλύσεις NDD, καθώς αυτή η μελέτη είναι η μόνη ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα στον πληθυσμό NDD.

Τέσσερις ελεγχόμενες με ESA μελέτες DD [2 354 ασθενείς υπό αγωγή με roxadustat, 2 360 ασθενείς υπό αγωγή με ESA (εποετίνη άλφα ή/και δαρμπεποετίνη άλφα)] συμπεριλήφθηκαν στο σύνολο DD. Εντός του συνόλου DD, δημιουργήθηκαν δύο υποσύνολα ώστε να αντικατοπτριστούν οι διαφορετικές ομάδες θεραπείας:

- Οι ασθενείς στον πληθυσμό DD, οι οποίοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για περισσότερο από 2 εβδομάδες και λιγότερο από 4 μήνες, θεωρούνταν ασθενείς υπό incident DD (ID) (σύνολο ID DD), αντικατοπτρίζοντας την ομάδα διόρθωσης της Hb.
- Οι ασθενείς DD, οι οποίοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση μετά από το όριο των τεσσάρων μηνών, θεωρούνταν ασθενείς υπό σταθερή DD (σύνολο σταθερής DD), αντικατοπτρίζοντας την ομάδα μετάβασης από ESA.

**Πίνακας 4. Επισκόπηση του προγράμματος ανάπτυξης Φάσης 3 του roxadustat στην αναιμία με XNN**

<b>Μελέτες σε ασθενείς NDD</b>				
	<b>Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (σύνολο NDD)</b>			<b>Παράγοντας ελέγχου ESA (Δαρμπεποετίνη άλφα)</b>
<b>Ομάδα</b>	<b>Διόρθωση της Hb</b>			
<b>Μελέτη</b>	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
<b>Τυχαιοποιημένη (roxadustat/ παράγοντας σύγκρισης)</b>	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1384/1376)	616 (323/293)
<b>Μελέτες σε ασθενείς DD</b>				
	<b>Ελεγχόμενες με ESA μελέτες (σύνολο DD) (Εποετίνη άλφα ή δαρμπεποετίνη άλφα)</b>			
<b>Ομάδα</b>	<b>Μετάβαση σε ESA</b>		<b>Διόρθωση της Hb</b>	<b>Μετάβαση σε ESA και διόρθωση της Hb</b>
<b>Μελέτη</b>	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
<b>Τυχαιοποιημένη (roxadustat/ παράγοντας σύγκρισης)</b>	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1048/1053)

DD: αιμοκαθαίρομενοι, ESA: παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης, Hb: αιμοσφαιρίνη, NDD: μη αιμοκαθαίρομενοι.

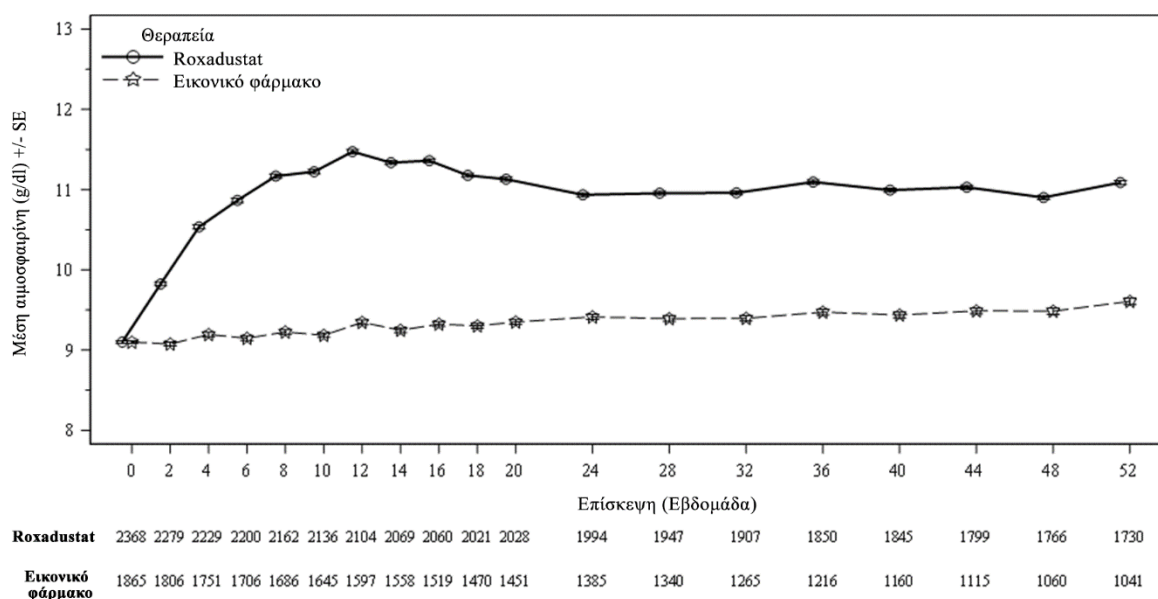
*Ασθενείς NDD με XNN*

*Στοιχεία αποτελεσματικότητας*

*Πορεία της Hb κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Σε κλινικές μελέτες, το roxadustat ήταν αποτελεσματικό όσον αφορά την επίτευξη και τη διατήρηση των στοχευόμενων επιπέδων Hb (10-12 g/dl) σε μη αιμοκαθαίρομενους ασθενείς με XNN και αναιμία (βλ. Εικόνα 1).

**Εικόνα 1. Μέση (SE) Hb (g/dl) με την πάροδο του χρόνου έως την εβδομάδα 52 (FAS), σύνολο NDD (διόρθωση της Hb)**



FAS: πλήρες σύνολο ανάλυσης, Hb: αιμοσφαιρίνη, NDD: μη αιμοκαθαιρόμενοι, SE: τυπικό σφάλμα.

*Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της Hb στους ασθενείς NDD με XNN*

Στους ασθενείς NDD, οι οποίοι έχριζαν αντιαναιμικής θεραπείας για διόρθωση της Hb, η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση της Hb κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 εβδομάδων ήταν υψηλότερη στην ομάδα του roxadustat (80,2%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (8,7%). Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της Hb από την αρχική αξιολόγηση μέχρι τις εβδομάδες 28 έως 36 στην ομάδα του roxadustat (1,91 g/dl) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (0,14 g/dl), ενώ το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% υπερβαίνει το 1. Στις μελέτες NDD, επιτεύχθηκε αύξηση της Hb τουλάχιστον 1 g/dl με διάμεσο χρόνο 4,1 εβδομάδες (βλ. Πίνακα 5).

Στην ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με ESA μελέτη NDD DOLOMITES (1517-CL-0610), η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση της Hb κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 εβδομάδων ήταν μη κατώτερη στην ομάδα του roxadustat (89,5%) συγκριτικά με τη δαρμπεποετίνη άλφα (78%) (βλ. Πίνακα 5).

**Πίνακας 5. Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της Hb (NDD)**

Πληθυσμός	Ασθενείς NDD με XNN			
	Διόρθωση της Hb Σύνολο NDD (FAS)		Διόρθωση της Hb DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
Καταληκτικό σημείο/ Παράμετρος	Roxadustat n = 2. 368	Εικονικό φάρμακο n = 1. 865	Roxadustat n = 286	Δαρμπεποετίνη άλφα n = 273
<b>Αναλογία ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση της Hb<sup>1</sup></b>				
Ανταποκριθέντες, n (%) [95% CI]	1. 899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Διαφορά αναλογιών [95% CI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Λόγος πιθανοτήτων [95% CI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
Τιμή P	< 0,0001		ΔΔ	



Πληθυσμός	Ασθενείς NDD με XNN			
Περιβάλλον	Διόρθωση της Hb		Διόρθωση της Hb	
	Σύνολο NDD (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
Καταληκτικό σημείο/ Παράμετρος	Roxadustat n = 2. 368	Εικονικό φάρμακο n = 1. 865	Roxadustat n = 286	Δαρμπεποετίνη άλφα n = 273
<b>Μεταβολή στην Hb από την αρχική αξιολόγηση (g/dl)<sup>2</sup></b>				
Μέση τιμή (SD) κατά την αρχική αξιολόγηση	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Μέση τιμή (SD) CFB	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Μέση τιμή LS	1,91	0,14	1,85	1,84
Μέση διαφορά LS [95% CI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
Τιμή P	< 0,0001		0,844	

CFB: μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, FAS: πλήρες σύνολο ανάλυσης, Hb: αιμοσφαιρίνη, LS: ελάχιστα τετράγωνα, ΔΔ: δεν διενεργήθηκε, NDD: μη αιμοκαθαίρομενοι, PPS: σύνολο βάσει πρωτοκόλλου, SD: τυπική απόκλιση.

<sup>1</sup>Ανταπόκριση της Hb εντός των πρώτων 24 εβδομάδων

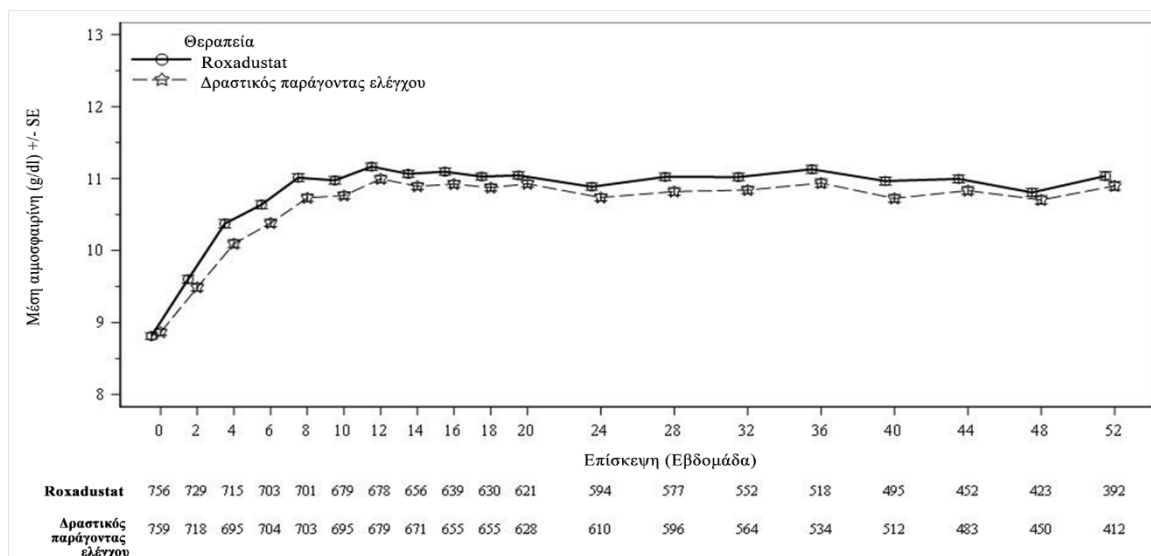
<sup>2</sup>Μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στην Hb τις Εβδομάδες 28 έως 36

#### Ασθενείς DD με XNN

##### Πορεία της Hb κατά τη διάρκεια της θεραπείας

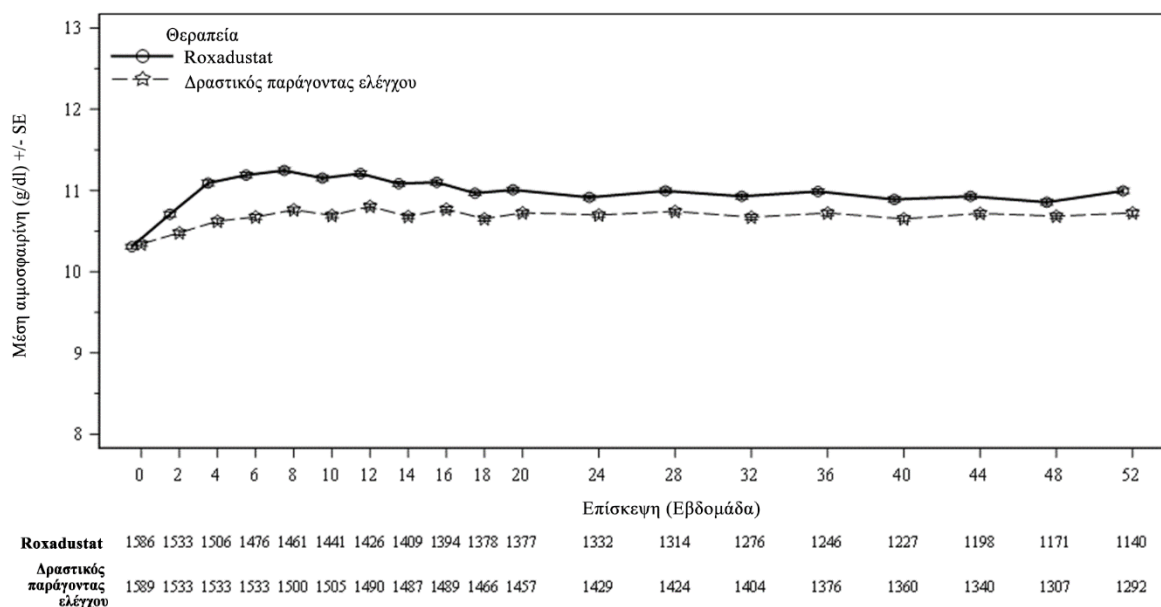
Σε κλινικές μελέτες, το roxadustat ήταν αποτελεσματικό στην επίτευξη και τη διατήρηση των στοχευόμενων επιπέδων Hb (10-12 g/dl) σε αιμοκαθαίρομενους ασθενείς με XNN, ανεξαρτήτως προηγούμενης θεραπείας με ESA (βλ. Εικόνες 2 και 3).

**Εικόνα 2. Μέση (SE) Hb έως την εβδομάδα 52 (FAS), υποσύνολο ID DD (διόρθωση της Hb)**



DD: αιμοκαθαίρομενοι, FAS: πλήρες σύνολο ανάλυσης, Hb: αιμοσφαιρίνη, ID: συμβάν, SE: τυπικό σφάλμα.

**Εικόνα 3. Μέση (SE) Hb (g/dl) με την πάροδο του χρόνου έως την εβδομάδα 52 (FAS), υποσύνολο σταθερής DD (μετάβαση σε ESA)**



DD: αιμοκαθαιρόμενοι, ESA: παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης, FAS: πλήρες σύνολο ανάλυσης, Hb: αιμοσφαιρίνη, SE: τυπικό σφάλμα.

*Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της Hb στους ασθενείς DD με XNN*

Στους ασθενείς DD που έχρηζαν αντιαιμιακή θεραπεία για διόρθωση της Hb και στους ασθενείς που μετέβησαν από τη θεραπεία με ESA, παρατηρήθηκε αύξηση της Hb από την αρχική αξιολόγηση μέχρι τις εβδομάδες 28 έως 36 στην ομάδα του roxadustat. Αυτή η αύξηση ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε στην ομάδα του ESA και υπερέβαινε το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας των -0,75 g/dl. Η αναλογία ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση της Hb κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 εβδομάδων ήταν παρόμοια στις ομάδες του roxadustat και του ESA (βλ. Πίνακα 6).

**Πίνακας 6. Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της Hb (DD)**

Πληθυσμός Περιβάλλον	Ασθενείς DD			
	Διόρθωση της Hb		Μετάβαση σε ESA	
	Σύνολο ID DD (FAS/PPS)		Σύνολο stable DD (PPS)	
Καταληκτικό σημείο/ Παράμετρος	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1. 379	ESA n = 1. 417
<b>Μεταβολή στην Hb από την αρχική αξιολόγηση (g/dl)</b>				
Μέση τιμή (SD) κατά την αρχική αξιολόγηση	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Μέση τιμή (SD) CFB	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Μέση τιμή LS	2,17	1,89	0,58	0,28
Μέση διαφορά LS [95% CI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
Τιμή P	0,0013		< 0,0001	
<b>Αναλογία ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση της Hb<sup>1,2</sup></b>				
Ανταποκριθέντες, n (%) [95% CI]	453 (59,9) [56,3; 63,4]	452 (59,6) [56,0; 63,1]	978 (70,9) [68,4; 73,3]	959 (67,7) [65,2; 70,1]
Διαφορά αναλογιών [95% CI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Λόγος πιθανοτήτων [95% CI]	ΔΔ		ΔΔ	
Τιμή P	ΔΔ		ΔΔ	

CFB: μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, DD: αιμοκαθαιρόμενους, ESA: παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης, FAS: πλήρες

σύνολο ανάλυσης, Hb: αιμοσφαιρίνη, ID:συμβάν, LS: ελάχιστα τετράγωνα, ΔΔ: δεν διενεργήθηκε, PPS: σύνολο βάσει πρωτοκόλλου, SD: τυπική απόκλιση.

<sup>1</sup>Hb εντός του στοχευόμενου εύρους των 10,0 έως 12,0 g/dl κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 28 έως 36 χωρίς τη λήψη θεραπείας διάσωσης εντός 6 εβδομάδων πριν από και κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου αξιολόγησης 8 εβδομάδων.

<sup>2</sup>Τα δεδομένα στο σύνολο ID DD αναλύθηκαν μόνο για τις εβδομάδες 28 έως 52.

#### Θεραπεία διάσωσης, μετάγγιση RBC και ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου

Οι επιδράσεις της θεραπείας με roxadustat στη χρήση θεραπείας διάσωσης, τη μετάγγιση RBC και την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου, παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 (NDD) και στον Πίνακα 8 (DD). Σε κλινικές μελέτες, το roxadustat μείωσε την επιδίνη (ρυθμιστής του μεταβολισμού του σιδήρου), μείωσε τη φερριτίνη, αύξησε τον σίδηρο ορού ενώ ο κορεσμός τρανσφερίνης ήταν σταθερός. Στο σύνολό τους αξιολογήθηκαν με την πάροδο του χρόνου ως δείκτες της κατάστασης του σιδήρου.

#### Χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL)

Οι επιδράσεις της θεραπείας με roxadustat στην LDL χοληστερόλη παρουσιάζονται στους Πίνακες 7 και 8. Υπήρξε μια μείωση στα μέσα επίπεδα της LDL και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με roxadustat συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ESA. Η επίδραση στην LDL χοληστερόλη ήταν εντονότερη, οδηγώντας σε μείωση της αναλογίας LDL/HDL και παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τη χρήση στατινών.

#### Πίνακας 7. Άλλα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας: χρήση θεραπείας διάσωσης, μηνιαία χρήση ενδοφλέβιου σιδήρου και μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στην LDL χοληστερόλη (NDD)

Πληθυσμός Παρέμβαση	Ασθενείς NDD με XNN			
	Διόρθωση		Διόρθωση	
	Σύνολο NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
Καταληκτικό σημείο/Παράμετρος	Roxadustat n = 2. 368	Εικονικό φάρμακο n = 1 865	Roxadustat n = 322	Δαρμυποεΐνη άλφα n = 292
Αριθμός ασθενών με θεραπεία διάσωσης, n (%) <sup>*</sup>	211 (8,9)	580 (31,1)	ΔΔ	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
IV σίδηρος	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0	ΔΔ	
Αναλογία κινδύνου	0,19			
95% CI	0,16; 0,23			
Τιμή P	< 0,0001			
Αριθμός ασθενών με IV σίδηρο, n (%) <sup>†</sup>	ΔΔ		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Αναλογία κινδύνου			0,45	
95% CI			0,26; 0,78	
Τιμή P			0,004	

Πληθυσμός	Ασθενείς NDD με XNN			
Παρέμβαση	Διόρθωση		Διόρθωση	
Καταληκτικό σημείο/Παράμετρος	Σύνολο NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadustat n = 2. 368	Εικονικό φάρμακο n = 1 865	Roxadustat n = 322	Δαρμπεποετίνη άλφα n = 292
<b>Μεταβολή σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση στην LDL χοληστερόλη (mmol/l) μέχρι τις εβδομάδες 12 έως 28<sup>‡</sup></b>				
<b>Ανάλυση με χρήση της μεθόδου ANCOVA</b>				
Μέση τιμή LS	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95% CI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Μέση διαφορά LS (Συγκριτικός παράγοντας R)	-0,513		-0,403	
95% CI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
Τιμή P	< 0,0001		< 0,001	

Οι τιμές p που παρουσιάζονται για το σύνολο NDD είναι ονομαστικές τιμές p.

ANCOVA: ανάλυση συνδιακύμανσης, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ESA: παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης, FAS: πλήρες σύνολο ανάλυσης, IR: συχνότητα εμφάνισης (ανά 100 ασθενοέτη σε κίνδυνο), IV: ενδοφλέβιος, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, LS: ελάχιστα τετράγωνα, ΔΔ: δεν διενεργήθηκε, NDD: μη αιμοκαθαιρόμενοι, R: roxadustat, RBC: ερυθρό αιμοσφαίριο,

\* Για χρήση της θεραπείας διάσωσης, το σύνολο NDD αναλύθηκε έως και την εβδομάδα 52.

†Κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-36.

‡Η μεταβολή στη βαθμολογία της LDL χοληστερόλης σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση αξιολογήθηκε μόνο έως την εβδομάδα 24 για τη μελέτη OLYMPUS (D5740C00001).

**Πίνακας 8. Άλλα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας: χρήση θεραπείας διάσωσης, μηνιαία χρήση ενδοφλέβιου σιδήρου και μεταβολή από την έναρξη στην LDL χοληστερόλη (DD)**

Πληθυσμός	Ασθενείς DD με XNN			
Παρέμβαση	Διόρθωση		Μετάβαση	
Καταληκτικό σημείο/ Παράμετρος	Σύνολο ID DD (FAS)		Σύνολο stable DD (FAS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 586	ESA n = 1 589
<b>Μέση μηνιαία χρήση IV σιδήρου τις εβδομάδες 28 - 52 (mg)*</b>				
n	606	621	1 414	1 486
Μέση τιμή (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
<b>Μεταβολή σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση στην LDL χοληστερόλη (mmol/l) μέχρι τις εβδομάδες 12 έως 28</b>				
<b>Ανάλυση με χρήση της μεθόδου ANCOVA</b>				
Μέση τιμή LS	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95% CI	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Μέση διαφορά LS (Συγκριτικός παράγοντας R)	-0,453		-0,373	
95% CI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
Τιμή P	< 0,0001		< 0,0001	

Οι τιμές p που παρουσιάζονται για τα σύνολα ID DD και σταθερής DD είναι ονομαστικές τιμές p.

ANCOVA: ανάλυση συνδιακύμανσης, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, DD: αιμοκαθαιρόμενοι, ESA: παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης, FAS: πλήρες σύνολο

ανάλυσης, ID: συμβάν, IV: ενδοφλέβιος, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, LS: ελάχιστα τετράγωνα, R: roxadustat.

\*Η χρονική περίοδος για τη μελέτη PYRENEES (1517-CL-0613) ήταν έως και την εβδομάδα 36, ενώ η χρονική περίοδος για τη μελέτη ROCKIES (D5740C0002) ήταν από την εβδομάδα 36 έως το τέλος της μελέτης.

Στη μελέτη αιμοκάθαρσης SIERRAS (FGCL-4592-064), μια σημαντικά χαμηλότερη αναλογία ασθενών έλαβε μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας στην ομάδα του roxadustat συγκριτικά με την ομάδα της EPO-α (12,5% έναντι 21,1%). Η αριθμητική μείωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική στη μελέτη ROCKIES (D5740C00002) (9,8% έναντι 13,2%).

*Εκβάσεις αναφερόμενες από τους μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς*

Στη μελέτη DOLOMITES (1517-CL-0610) η μη κατωτερότητα του roxadustat έναντι της δαρμπεποετίνης τεκμηριώθηκε αναφορικά με τα SF-36 PF και SF-36 VT.

*Εκβάσεις αναφερόμενες από τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς*

Στη μελέτη PYRENEES (1517-CL-0613) η μη κατωτερότητα του roxadustat έναντι των ESA τεκμηριώθηκε αναφορικά με τις μεταβολές στα SF-36 PF και SF-36 VT από την αρχική αξιολόγηση μέχρι τις εβδομάδες 12 έως 28.

*Κλινική ασφάλεια*

*Μετα-ανάλυση συγκεντρωτικών, προσδιορισμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων*

Διενεργήθηκε μετα-ανάλυση σε 8 984 ασθενείς των προσδιορισμένων μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων [MACE, ένας σύνθετος δείκτης αποτελούμενος από τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια (ACM), το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο] και των MACE+ (έναν σύνθετος δείκτης αποτελούμενος από τη ACM, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο και τη νοσηλεία είτε λόγω ασταθούς στηθάγχης είτε λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας), από το πρόγραμμα των μελετών φάσης 3.

Οι εκβάσεις για τα MACE, τα MACE+ και την ACM παρουσιάζονται για τρία σύνολα δεδομένων με χρήση της συγκεντρωτικής αναλογίας κινδύνου (HR) και του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) αυτής. Τα τρία σύνολα δεδομένων περιλαμβάνουν:

- Ένα συγκεντρωτικό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο σύνολο δεδομένων για τη διόρθωση της Hb σε ασθενείς NDD [περιλαμβάνει τους ασθενείς από τις μελέτες OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) και ALPS (1517-CL-0608), βλ. Πίνακα 4]
- Ένα συγκεντρωτικό ελεγχόμενο με ESA σύνολο δεδομένων για τη διόρθωση της Hb σε ασθενείς NDD και ID-DD [περιλαμβάνει τους ασθενείς από τις μελέτες DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063), και τους ασθενείς υπό ID-DD των μελετών SIERRAS (FGCL-4592-064) και ROCKIES (D5740C00002), βλ. Πίνακα 4]
- Ένα συγκεντρωτικό, ελεγχόμενο με ESA σύνολο δεδομένων για τη μετάβαση σε ESA σε ασθενείς υπό σταθερή DD [περιλαμβάνει τους ασθενείς από τις μελέτες PYRENEES (1517-CL-0613) και τους ασθενείς υπό σταθερή DD από τις μελέτες ROCKIES (D5740C00002) και SIERRAS (FGCL-4592-064), βλ. Πίνακα 4]

*MACE, MACE+ και ACM στο ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο σύνολο διόρθωσης της Hb μη αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με XNN*

Στους ασθενείς NDD, η ανάλυση για τα MACE, τα MACE+ και την ACM των αναλύσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας περιελάμβανε όλα τα δεδομένα από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης έως το τέλος της παρακολούθησης θεραπείας, δηλαδή 28 ημέρες από το τέλος της θεραπείας. Οι αναλύσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο κατά Cox αντιστρόφως σταθμισμένο ως προς την πιθανότητα αποκοπής (μέθοδος IPCW), το οποίο στοχεύει στη διόρθωση των διαφορών στον χρόνο παρακολούθησης μεταξύ του roxadustat και του εικονικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμένων παραγόντων που συντελούν στην αύξηση του κινδύνου και την πρώιμη διακοπή, ειδικότερα παραγόντων καθορισμού του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) και της Hb κατά την έναρξη και με την πάροδο του χρόνου.

Παραμένει ανεξακριβωτο κατά πόσο με αυτό το μοντέλο εξακολουθούν να υπάρχουν υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες. Οι HR για τις αναλύσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 1,26, 1,17 και 1,16 (βλ. Πίνακα 9). Οι αναλύσεις ITT περιελάμβαναν όλα τα δεδομένα από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης έως το τέλος της μεταθεραπευτικής παρακολούθησης ασφάλειας. Η ανάλυση ITT έχει συμπεριληφθεί προκειμένου να απεικονιστεί μια έλλειψη ισορροπίας στην κατανομή του κινδύνου υπέρ του εικονικού φαρμάκου στην ανάλυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ωστόσο οι αναλύσεις ITT καταδεικνύουν γενικά μια μείωση της επίδρασης της θεραπείας με το φάρμακο της μελέτης και, σε αυτές τις αναλύσεις ITT, δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως το ενδεχόμενο σφάλματος, ειδικά καθώς η θεραπεία διάσωσης με ESA εισήχθη μετά τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης. Τα HR ήταν 1,10, 1,07 και 1,08, με ανώτατα όρια των 95% CI της τάξης του 1,27, 1,21 και 1,26, αντίστοιχα.

**Πίνακας 9. Ασφάλεια από το Καρδιαγγειακό και θνησιμότητα στο ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο σύνολο διόρθωσης της Hb ασθενών NDD**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 2 386	Εικονικό φάρμακο n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Εικονικό φάρμακο n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Εικονικό φάρμακο n = 1 884
<b>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας</b>						
Αριθμός ασθενών με συμβάματα (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (95% CI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
<b>ITT</b>						
Αριθμός ασθενών με συμβάματα (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (95% CI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: θνησιμότητα από όλα τα αίτια, η ACM είναι σύνθετος δείκτης των MACE/MACE+, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, FAIR: συχνότητα εμφάνισης προσαρμοσμένη έπειτα από την παρακολούθηση (αριθμός ασθενών με σύμβαμα/100 ασθενοέτη), HR: αναλογία κινδύνου, ITT: πρόθεση για θεραπεία, MACE: μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό σύμβαμα (θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και εγκεφαλικό επεισόδιο), MACE+: μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό σύμβαμα, συμπεριλαμβανομένων των νοσηλειών είτε λόγω ασταθούς στηθάγχης είτε/και λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

*MACE, MACE+ και ACM στο ελεγχόμενο με ESA σύνολο διόρθωσης της Hb μη αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και αιμοκαθαιρόμενων ασθενών υπό incident DD με XNN*

Στο περιβάλλον διόρθωσης της Hb σε ό,τι αφορά τους ασθενείς NDD και ID-DD, τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των συγκεντρωτικών αριθμών ασθενών που λάμβαναν roxadustat και ασθενών που λάμβαναν ESA. Η ανάλυση των MACE, των MACE+ και της ACM που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας έδειξαν τιμές HR της τάξης του 0,79, 0,78 και 0,78, με ανώτατα όρια των 95% CI για τις HR της τάξης του 1,02, 0,98 και 1,05, αντίστοιχα (βλ. Πίνακα 10). Οι αναλύσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποστηρίζουν την απουσία στοιχείων αυξημένου κινδύνου για την καρδιαγγειακή ασφάλεια ή κινδύνου θνησιμότητας με το roxadustat σε σύγκριση με τον ESA στους ασθενείς με XNN οι οποίοι χρήζουν διόρθωσης της Hb.

**Πίνακας 10. Ασφάλεια από το καρδιαγγειακό και θνησιμότητα στο ελεγχόμενο με ESA σύνολο διόρθωσης της Hb**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1083	ESA n = 1 059	Roxadustat n = 1 083	ESA n = 1 059	Roxadustat n = 1 083	ESA n = 1 059
<b>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας</b>						
Αριθμός ασθενών με συμβάματα (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
IR	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (95% CI)	0,79 (0,61, 1,02)		0,78 (0,62, 0,98)		0,78 (0,57, 1,05)	

ACM: θνησιμότητα από όλα τα αίτια, η ACM είναι σύνθετος δείκτης των MACE/MACE+, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ESA: παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης, HR: αναλογία κινδύνου, IR: συχνότητα εμφάνισης (αριθμός ασθενών με σύμβαμα/100 ασθενοέτη), MACE: μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό σύμβαμα (θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και εγκεφαλικό επεισόδιο), MACE+: μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό σύμβαμα, συμπεριλαμβανομένων των νοσηλειών είτε λόγω ασταθούς στηθάγχης είτε/και λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

*MACE, MACE+ και ACM στο ελεγχόμενο με ESA σύνολο μετάβασης σε ESA ασθενών με XNN υπό σταθερή DD*

Στους ασθενείς υπό σταθερή DD με μετάβαση από θεραπεία με ESA, τα αποτελέσματα της ανάλυσης για τα MACE, τα MACE+ και την ACM που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας έδειξαν τιμές HR της τάξης του 1,18, 1,03 και 1,23, με ανώτατα όρια των 95% CI για τις HR της τάξης του 1,38, 1,19 και 1,49, αντίστοιχα (βλ. Πίνακα 11). Τα αποτελέσματα στον Πίνακα 11 θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς οι ασθενείς που μετέβησαν στο roxadustat από θεραπεία με ESA κατά την έναρξη της μελέτης και ο αντίκτυπος ενός εγγενούς κινδύνου που προκύπτει από τη μετάβαση σε οποιαδήποτε νέα θεραπεία έναντι της παραμονής σε μια θεραπεία με σταθεροποιημένη Hb ενδέχεται να διαστρεβλώσει τα παρατηρούμενα αποτελέσματα, οπότε δεν μπορεί να γίνει με αξιοπιστία καμία σύγκριση των εκτιμήσεων επίδρασης της θεραπείας.

**Πίνακας 11. Ασφάλεια από το καρδιαγγειακό και θνησιμότητα στο ελεγχόμενο με ESA σύνολο μετάβασης σε θεραπεία ESA ασθενών υπό σταθερή DD**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 594	ESA n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	ESA n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	ESA n = 1 594
Αριθμός ασθενών με συμβάματα (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
IR	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (95% CI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: θνησιμότητα από όλα τα αίτια, η ACM είναι σύνθετος δείκτης των MACE/MACE+, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ESA: παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης, HR: αναλογία κινδύνου, IR: συχνότητα εμφάνισης (αριθμός ασθενών με σύμβαμα/100 ασθενοέτη), MACE: μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό σύμβαμα (θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και εγκεφαλικό επεισόδιο), MACE+: μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό σύμβαμα, συμπεριλαμβανομένων των νοσηλειών είτε λόγω ασταθούς στηθάγχης είτε/και λόγω αποφρακτικής καρδιακής ανεπάρκειας.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η έκθεση του roxadustat στο πλάσμα (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου [AUC] και μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα [ $C_{max}$ ]) είναι ανάλογη της δόσης, εντός του συνιστώμενου εύρους θεραπευτικής δόσης. Σε ένα δοσολογικό σχήμα με λήψη τρεις φορές την εβδομάδα, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του roxadustat στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός

μίας εβδομάδας (3 δόσεις) με ελάχιστη συσσώρευση. Η φαρμακοκινητική του roxadustat δεν μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου.

#### Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνονται συνήθως στις 2 ώρες μετά τη δόση σε κατάσταση νηστείας.

Η χορήγηση του roxadustat με τροφή μείωσε την  $C_{max}$  κατά 25% αλλά δεν μετέβαλε την AUC συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας. Ως εκ τούτου, το roxadustat μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Κατανομή

Το roxadustat δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος (περίπου 99%), κατά κύριο λόγο στη λευκωματίνη. Η αναλογία αίματος προς πλάσμα του roxadustat είναι 0,6. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 24 l.

#### Βιομετασχηματισμός

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το roxadustat είναι υπόστρωμα των ενζύμων CYP2C8 και UGT1A9, καθώς και της BCRP, των OATP1B1, OAT1 και OAT3. Το roxadustat δεν αποτελεί υπόστρωμα του OATP1B3 ή της P-gp. Το roxadustat μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο σε υδροξυ-roxadustat και roxadustat-O-γλυκουρονίδιο. Το αμετάβλητο roxadustat ήταν το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα. Κανένας ανιχνεύσιμος μεταβολίτης στο ανθρώπινο πλάσμα δεν αποτελούσε πάνω από το 10% του συνόλου της σχετιζόμενης με το φάρμακο υλικής έκθεσης και δεν παρατηρήθηκαν ειδικοί για τον άνθρωπο μεταβολίτες.

#### Αποβολή

Η μέση αποτελεσματική ημιζωή ( $t_{1/2}$ ) του roxadustat είναι περίπου 15 ώρες σε ασθενείς με XNN. Η φαινόμενη ολική κάθαρση του οργανισμού (CL/F) από το roxadustat είναι 1,1 l/h στους μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN και 1,4 l/h στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN. Το roxadustat και οι μεταβολίτες του δεν απομακρύνονται σημαντικά μέσω της αιμοκάθαρσης.

Όταν ραδιοσημασμένο roxadustat χορηγήθηκε από του στόματος σε υγιή άτομα, η μέση ανακτηθείσα ραδιενέργεια ήταν 96% (50% στα κόπρανα, 46% στα ούρα). Στα κόπρανα, το 28% της δόσης απεκκρίθηκε με τη μορφή αμετάβλητου roxadustat. Λιγότερο από το 2% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή αμετάβλητου roxadustat.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

*Επιδράσεις ηλικίας, φύλου, σωματικού βάρους και φυλής*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του roxadustat με βάση την ηλικία ( $\geq 18$ ), το φύλο, τη φυλή, το σωματικό βάρος, τη νεφρική λειτουργία (eGFR) ή την κατάσταση αιμοκάθαρσης σε ενήλικες ασθενείς με αναμία λόγω XNN.

#### *Αιμοκάθαρση*

Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN, δεν παρατηρήθηκαν εκσεσημασμένες διαφορές στις τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων όταν το roxadustat χορηγήθηκε 2 ώρες πριν ή 1 ώρα μετά την αιμοκάθαρση. Η αιμοκάθαρση αποτελεί αμελητέα οδό συνολικής απέκκρισης του roxadustat.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Έπειτα από εφάπαξ δόση 100 mg roxadustat, η μέση AUC του roxadustat ήταν 23% υψηλότερη και η μέση  $C_{max}$  ήταν 16% χαμηλότερη στα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία. Τα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh)



και φυσιολογική νεφρική λειτουργία παρουσίασαν αύξηση της  $AUC_{inf}$  (+70%) του ελεύθερου roxadustat σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.

Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική του roxadustat σε άτομα με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

#### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το roxadustat αποτελεί αναστολέα του CYP2C8, της BCRP, των OATP1B1 και OAT3 (βλ. παράγραφο 4.5). Η φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης (μέτριο ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP2C8) δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγηση του roxadustat. Το roxadustat μπορεί να αποτελεί αναστολέα του εντερικού αλλά όχι του ηπατικού UGT1A1 και δεν επέδειξε αναστολή άλλων ενζύμων μεταβολισμού ή μεταφορέων των CYP, ούτε επαγωγή ενζύμων CYP σε κλινικά σχετιζόμενες συγκεντρώσεις. Δεν υπάρχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση του από του στόματος προσροφητικού άνθρακα ή της ομεπραζόλης στη φαρμακοκινητική του roxadustat. Η κλοπιδογρέλη δεν έχει καμία επίδραση στην έκθεση στο roxadustat σε ασθενείς με XNN.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### *Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων*

Στη διάρκεια 26 εβδομάδων μελέτη διαλείπουσας χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκε σε αρουραίους Sprague-Dawley ή Fisher, το roxadustat σε δόση περίπου 4 έως 6 φορές υψηλότερη από τη συνολική AUC στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) οδήγησε σε ιστοπαθολογικά ευρήματα, συμπεριλαμβανομένων βαλβιδοπαθειών της αορτικής βαλβίδας και των κολποκοιλιακών (A-V) βαλβίδων. Τα ευρήματα αυτά ήταν παρόντα κατά τον χρόνο θανάτωσης στα ζώα που επιβίωσαν, καθώς και στα ζώα που θανατώθηκαν πρώιμα λόγω προθανάτιου κατάστασης. Περαιτέρω, τα ευρήματα δεν ήταν πλήρως αναστρέψιμα καθώς ήταν επίσης παρόντα σε ζώα κατά το τέλος μιας περιόδου ανάρρωσης 30 ημερών.

Ενισχυμένη φαρμακολογία που οδήγησε σε υπερβολική ερυθροποίηση έχει παρατηρηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκαν σε υγιή ζώα.

Αιματολογικές μεταβολές, όπως μειώσεις των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων καθώς και αυξήσεις του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης και του χρόνου προθρομβίνης, παρατηρήθηκαν σε αρουραίους από περίπου 2πλάσια της συνολικής AUC στην MRHD. Θρόμβοι παρατηρήθηκαν στον μυελό των οστών (συστηματικές εκθέσεις περίπου 7 φορές υψηλότερες της συνολικής AUC στην MRHD στους αρουραίους), στους νεφρούς (συστηματικές εκθέσεις περίπου 5 έως 6 φορές υψηλότερες της συνολικής AUC στην MRHD στους αρουραίους), στους πνεύμονες (συστηματικές εκθέσεις περίπου 8 και 2 φορές υψηλότερες της συνολικής AUC στην MRHD στους αρουραίους και τους πιθήκους cynomolgus, αντίστοιχα), καθώς και στην καρδιά (συστηματικές εκθέσεις περίπου 4 έως 6 φορές υψηλότερες της συνολικής AUC στην MRHD στους αρουραίους).

#### *Ασφάλεια του εγκεφάλου*

Στη διάρκεια 26 εβδομάδων μελέτη διαλείπουσας χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκε σε αρουραίους Sprague-Dawley, ένα ζώο, σε περίπου 6πλάσια της συνολικής AUC στην MRHD, εμφάνισε ένα ιστολογικό εύρημα εγκεφαλικής νέκρωσης και γλοίωσης. Σε αρουραίους Fisher, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για το ίδιο διάστημα, παρατηρήθηκε εγκεφαλική/ιπποκάμπεια νέκρωση σε συνολικά τέσσερα ζώα, σε συχνότητα περίπου 3 έως 5 φορές υψηλότερη της συνολικής AUC στην MRHD.

Πιθήκοι cynomolgus στους οποίους έγινε διαλείπουσα χορήγηση roxadustat για 22 ή 52 εβδομάδες, δεν εμφάνισαν παρόμοια ευρήματα σε συστηματικές εκθέσεις έως και περίπου 2πλάσιες της συνολικής AUC στην MRHD.

#### *Καρκινογόνος και μεταλλαξιογόνος δράση*

Το roxadustat ήταν αρνητικό στην *in vitro* δοκιμασία μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων Ames, στην *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών εκτροπών σε λεμφοκύτταρα ανθρώπινου περιφερικού αίματος και σε μια *in*

νίνο δοκιμασία μικροπυρήνα σε ποντίκια σε δόση 40 φορές υψηλότερη της MRHD με βάση μια ανθρώπινη ισοδύναμη δόση.

Στις μελέτες καρκινογόνου δράσης που διενεργήθηκαν σε ποντίκια και αρουραίους, τα ζώα έλαβαν το roxadustat στο κλινικό δοσολογικό σχήμα χορήγησης τρεις φορές την εβδομάδα. Λόγω της ταχείας κάθαρσης του roxadustat στα τρωκτικά, οι συστηματικές εκθέσεις δεν ήταν συνεχείς καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης. Ως εκ τούτου, δυνητικές καρκινογόνοι επιδράσεις εκτός στόχου ενδέχεται να υποεκτιμηθούν.

Στη διάρκεια 2 ετών μελέτη καρκινογόνου δράσης που διενεργήθηκε σε ποντίκια, παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος του πνεύμονα στις ομάδες χαμηλής και υψηλής δόσης (συστηματικές εκθέσεις περίπου 1 φορά υψηλότερες και περίπου 3 φορές υψηλότερες από τη συνολική AUC στην MRHD). Σημαντική αύξηση του υποδόριου ινοσαρκώματος παρατηρήθηκε στα θηλυκά στην ομάδα υψηλής δόσης (συστηματικές εκθέσεις περίπου 3 φορές υψηλότερες της συνολικής AUC στην MRHD).

Στη διάρκεια 2 ετών μελέτη καρκινογόνου δράσης που διενεργήθηκε σε αρουραίους, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης αδενώματος του μαστικού αδένου στο μεσαίο επίπεδο δόσης (συστηματικές εκθέσεις χαμηλότερες από 1 φορά τη συνολική AUC στην MRHD). Ωστόσο, το εύρημα δεν σχετιζόταν με τη δόση και η συχνότητα εμφάνισης αυτού του τύπου όγκου ήταν χαμηλότερη στο υψηλότερο επίπεδο δόσης που εξετάστηκε (συστηματική έκθεση περίπου 2πλάσια της συνολικής AUC στην MRHD), οπότε δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενος με την υπό δοκιμή ουσία.

Στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν παρόμοια ευρήματα από τις μελέτες καρκινογόνου δράσης που διενεργήθηκαν σε ποντίκια και αρουραίους.

#### *Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη*

Το roxadustat δεν είχε καμία επίδραση στο ζευγάρισμα ή στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έκθεση περίπου 4 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη στην MRHD. Ωστόσο, στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) στους αρσενικούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν μειώσεις στο βάρος της επιδιδυμίδας και των σπερματοδόχων κυστών (με υγρό) χωρίς επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών. Το NOEL για οποιαδήποτε ευρήματα σχετιζόμενα με αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών ήταν 1,6 φορές πάνω από την MRHD. Στους θηλυκούς αρουραίους, υπήρξαν αυξήσεις του αριθμού των μη βιώσιμων εμβρύων και των μετεμφυτευτικών απωλειών στο συγκεκριμένο επίπεδο δόσης συγκριτικά με τα ζώα-μάρτυρες.

Αποτελέσματα από τις μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και κονίκλους κατέδειξαν μείωση του μέσου σωματικού βάρους των εμβρύων ή των νεογνών, αύξηση του μέσου βάρους του πλακούντα, αποβολή και θνησιμότητα νεογνών.

Εγκυμονούντες αρουραίοι Sprague-Dawley στους οποίους χορηγήθηκε roxadustat καθημερινά από την εμφύτευση έως τη σύγκλιση της σκληράς υπερώας (ημέρες κυοφορίας 7 – 17), εμφάνισαν μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος και αυξημένες σκελετικές μεταβολές σε περίπου 6 φορές υψηλότερη της συνολικής AUC στην MRHD. Το roxadustat δεν είχε καμία επίδραση στη μετεμφυτευτική επιβίωση των εμβρύων.

Σε εγκυμονούντες κονίκλους Νέας Ζηλανδίας χορηγήθηκε roxadustat καθημερινά από την ημέρα κυοφορίας 7 έως την ημέρα κυοφορίας 19 και διενεργήθηκαν καισαρικές τομές την ημέρα κυοφορίας 29. Η χορήγηση roxadustat σε συστηματικές εκθέσεις έως και περίπου 3 φορές υψηλότερες της συνολικής AUC στην MRHD δεν έδειξαν ευρήματα στο έμβryo-κύημα. Ωστόσο, ένα θηλυκό απέβαλε σε δόση περίπου 1 φορά υψηλότερη της συνολικής AUC στην MRHD και 2 θηλυκά απέβαλαν σε δόση περίπου 3 φορές υψηλότερη της συνολικής AUC στην MRHD. Τα θηλυκά που απέβαλαν εμφάνισαν ισχνή σωματική κατάσταση.

Στη μελέτη της περιγεννητικής/μεταγεννητικής ανάπτυξης που διενεργήθηκε σε αρουραίους Sprague-Dawley, το roxadustat χορηγήθηκε καθημερινά σε εγκυμονούντα θηλυκά από την ημέρα

κυοφορίας 7 έως την ημέρα θηλασμού 20. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θηλασμού, τα νεογνά από μητέρες στις οποίες είχε χορηγηθεί roxadustat σε περίπου 2πλάσια της συνολικής  $C_{max}$  στην MRHD παρουσίασαν θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της περιόδου πριν τον απογαλακτισμό και θανατώθηκαν κατά τον απογαλακτισμό. Νεογνά από μητέρες στις οποίες είχε χορηγηθεί roxadustat σε δόσεις που οδήγησαν σε συστηματικές εκθέσεις περίπου 3 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση στην MRHD, παρουσίασαν σημαντική μείωση της επιβίωσης στις 21 ημέρες μετά τον τοκετό (δείκτης γαλουχίας) συγκριτικά με τα νεογνά από γέννες-μάρτυρες.

Σε μια μελέτη διασταυρούμενης αναδοχής, οι εντονότερες επιδράσεις στη βιωσιμότητα των νεογνών των αρουραίων παρατηρήθηκαν στα νεογνά που εκτέθηκαν στο roxadustat μόνο μεταγεννητικά, ενώ η βιωσιμότητα των νεογνών που εκτέθηκαν στο roxadustat μέχρι τον τοκετό ήταν χαμηλότερη απ' ό,τι των νεογνών που δεν είχαν εκτεθεί.

Η μελέτη διασταυρούμενης αναδοχής στην οποία νεογνά από μη εκτεθειμένους αρουραίους τοποθετήθηκαν προς αναδοχή σε μητέρες που είχαν λάβει roxadustat (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση περίπου 2 φορές υψηλότερη της MRHD), παρουσίασε roxadustat στο πλάσμα των νεογνών η οποία υποδείκνυε μεταβίβαση του φαρμάκου μέσω του γάλακτος. Το roxadustat ανιχνεύθηκε στο γάλα από αυτές τις μητέρες. Τα νεογνά τα οποία εκτέθηκαν στο γάλα που περιείχε roxadustat εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης (85,1%) έναντι των νεογνών από μητέρες που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία και τοποθετήθηκαν προς αναδοχή σε μητέρες που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία (98,5% ποσοστό επιβίωσης). Το μέσο σωματικό βάρος των νεογνών που επιβίωσαν και τα οποία είχαν εκτεθεί στο roxadustat κατά τη διάρκεια της περιόδου θηλασμού ήταν επίσης χαμηλότερο απ' ό,τι αυτό των νεογνών-μαρτύρων (καθόλου ενδομήτρια έκθεση – καθόλου έκθεση στο γάλα).

#### *Καρδιαγγειακή ασφάλεια*

Μια φαρμακολογική μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας έδειξε αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας έπειτα από εφάπαξ χορήγηση 100 mg/kg roxadustat σε πιθήκους. Δεν υπήρξε καμία επίδραση στον διάυλο hERG ή το ΗΚΓ. Πρόσθετες φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας σε αρουραίους έχουν δείξει ότι το roxadustat μείωσε την ολική περιφερειακή αντίσταση ακολουθούμενη από αντανακλαστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας από περίπου έξι φορές υψηλότερη έκθεση στην MRHD.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460 (i))

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Ποβιδόνη (E1201)

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Επικάλυψη δισκίου

Πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203)

Τάλκης (E553b)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Λάκα αργιλίου Allura Red AC (E129)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Λεκιθίνη (σόγια) (E322)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης από PVC/αλουμίνιο σε χάρτινο κουτί το οποίο περιέχει 12 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envenzo 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
roxadustat

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg roxadustat.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη, ίχνη λεκιθίνης σόγιας και λάκα αργιλίου Allura Red AC (E129).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

12x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μην μασάτε, μην σπάτε και μην θρυμματίζετε τα δισκία.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1574/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

evrenzo 20 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ- ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Evrenzo 20 mg δισκία  
roxadustat

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Astellas

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envenzo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
roxadustat

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg roxadustat.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη, ίχνη λεκιθίνης σόγιας και λάκα αργιλίου Allura Red AC (E129).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

12x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μην μασάτε, μην σπάτε και μην θρυμματίζετε τα δισκία.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1574/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

evrenzo 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ- ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Evrenzo 50 mg δισκία  
roxadustat

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Astellas

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envenzo 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
roxadustat

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 70 mg roxadustat.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη, ίχνη λεκιθίνης σόγιας και λάκα αργιλίου Allura Red AC (E129).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

12x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μην μασάτε, μην σπάτε και μην θρυμματίζετε τα δισκία.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1574/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

evrenzo 70 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ- ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Evrenzo 70 mg δισκία  
roxadustat

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Astellas

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envenzo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
roxadustat

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg roxadustat.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη, ίχνη λεκιθίνης σόγιας και λάκα αργιλίου Allura Red AC (E129).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

12x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μην μασάτε, μην σπάτε και μην θρυμματίζετε τα δισκία.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1574/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

evrenzo 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ- ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Evrenzo 100 mg δισκία  
roxadustat

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Astellas

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envenzo 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
roxadustat

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg roxadustat.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη, ίχνη λεκιθίνης σόγιας και λάκα αργιλίου Allura Red AC (E129).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

12x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μην μασάτε, μην σπάτε και μην θρυμματίζετε τα δισκία.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1574/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

evrenzo 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ- ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Evrenzo 150 mg δισκία  
roxadustat

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Astellas

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Evrenzo 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Evrenzo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Evrenzo 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Evrenzo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Evrenzo 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
roxadustat

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Evrenzo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Evrenzo
3. Πώς να πάρετε το Evrenzo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Evrenzo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Evrenzo και ποια είναι η χρήση του**

#### **Τι είναι το Evrenzo**

Το Evrenzo είναι ένα φάρμακο που αυξάνει τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης στο αίμα σας. Περιέχει τη δραστική ουσία roxadustat.

#### **Ποια είναι η χρήση του Evrenzo**

Το Evrenzo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με συμπτωματική αναιμία η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Η αναιμία υπάρχει όταν έχετε υπερβολικά λίγα ερυθρά αιμοσφαίρια και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης σας είναι υπερβολικά χαμηλό. Ως αποτέλεσμα, ο οργανισμός σας μπορεί να μην λαμβάνει αρκετό οξυγόνο. Η αναιμία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως κόπωση, αδυναμία ή δυσκολία στην αναπνοή.

#### **Πώς λειτουργεί το Evrenzo**

Το roxadustat, η δραστική ουσία του Evrenzo, λειτουργεί αυξάνοντας το επίπεδο του HIF, μιας ουσίας στον οργανισμό η οποία αυξάνει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων όταν τα επίπεδα οξυγόνου είναι χαμηλά. Αυξάνοντας τα επίπεδα του HIF, το φάρμακο αυξάνει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και ανεβάζει τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (της πρωτεΐνης που μεταφέρει οξυγόνο στα ερυθρά αιμοσφαίρια). Αυτό βελτιώνει την παροχή οξυγόνου στον οργανισμό σας και μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα της αναιμίας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ενβενζο

### Μην πάρετε το Ενβενζο

- σε περίπτωση αλλεργίας στα φιστίκια ή στη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Το Ενβενζο περιέχει λεκιθίνη σόγιας.
- σε περίπτωση αλλεργίας στο roxadustat ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε πάνω από 6 μηνών έγκυος. (Είναι επίσης καλύτερα να αποφύγετε αυτό το φάρμακο στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης – βλ. παράγραφο για την κύηση.)
- σε περίπτωση που θηλάζετε.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Ενβενζο:

- αν έχετε επιληψία ή είχατε ποτέ επιληπτικούς σπασμούς.
- αν έχετε σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ιδρώτες ή ρίγη, πονόλαιμο, μύτη που τρέχει, δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα αδυναμίας, σύγχυση, βήχα, εμετό, διάρροια ή στομαχόπονο, αίσθημα καψίματος κατά την ούρηση, κόκκινο ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας.
- αν έχετε ηπατική διαταραχή.

Η χρόνια νεφρική νόσος και η αναιμία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου. Η διαχείριση της αναιμίας σας είναι σημαντική. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σας και θα εξετάζει το θεραπευτικό σχήμα σας, επειδή η θεραπεία για την αναιμία και η εναλλαγή μεταξύ θεραπειών για την αναιμία μπορεί επίσης να έχει αρνητική επίδραση στην καρδιαγγειακή σας υγεία.

Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- αν εμφανίσετε θρόμβους αίματος:
  - στις φλέβες των ποδιών σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση), τα σημάδια των οποίων μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ή/και πρήξιμο στα πόδια, κράμπες ή αίσθημα θερμότητας στο προσβεβλημένο πόδι,
  - στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή), τα σημάδια των οποίων μπορεί να περιλαμβάνουν ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στον θώρακα (ο οποίος συνήθως επιδεινώνεται κατά την αναπνοή), αίσθημα άγχους, ζάλη, ελαφρύ πονοκέφαλο ή λιποθυμία, ταχυπαλμία, βήχα (ορισμένες φορές με αίμα),
  - στο σημείο προσπέλασης για την αιμοκάθαρση (θρόμβωση αγγειακής προσπέλασης) που εμποδίζουν τη λειτουργία της αγγειακής προσπέλασης. Τα σημάδια μπορεί να περιλαμβάνουν πρήξιμο, κοκκινίλα, σκλήρυνση ή πάχυνση του δέρματος γύρω από την προσπέλασή σας, έκκριση υγρού στο σημείο της προσπέλασης, απουσία αίσθησης της δόνησης πάνω από την περιοχή της προσπέλασης,
- αν έχετε επιληπτική κρίση (σπασμούς) ή πιθανά προειδοποιητικά σημεία ότι μπορεί να συμβεί επιληπτική κρίση, όπως πονοκέφαλο, ευερεθιστότητα, φόβο, σύγχυση ή ασυνήθιστα αισθήματα,
- αν έχετε σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, τα οποία περιλαμβάνουν πυρετό, ιδρώτες ή ρίγη, πονόλαιμο, μύτη που τρέχει, δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα αδυναμίας ή λιποθυμίας, σύγχυση, βήχα, εμετό, διάρροια ή στομαχόπονο, αίσθημα καψίματος κατά την ούρηση, κόκκινο ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας.

Η κακή χρήση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των αιμοσφαιρίων και συνεπώς, να προκαλέσει πήξη του αίματος. Αυτό μπορεί να προκαλέσει απειλητικά για τη ζωή προβλήματα με την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Μην δίνετε το Evrenzo σε παιδιά και έφηβους ηλικίας κάτω των 18 ετών διότι δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

## **Άλλα φάρμακα και Evrenzo**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Evrenzo μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης αυτών των φαρμάκων ή αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Evrenzo.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε πάρει ή παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα σας (λέγονται δεσμευτικά του φωσφόρου) ή άλλα φάρμακα ή συμπληρώματα που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο, μαγνήσιο ή αργίλιο (λέγονται πολυσθενή κατιόντα), όπως ανθρακική σεβελαμέρη ή οξικό ασβέστιο. Πρέπει να παίρνετε το Evrenzo τουλάχιστον 1 ώρα μετά από αυτά τα φάρμακα ή συμπληρώματα. Διαφορετικά, το roxadustat δεν θα απορροφηθεί σωστά από τον οργανισμό σας.
- ένα φάρμακο για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας που λέγεται προμπενεσίδη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης, όπως σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη ή ροσουβαστατίνη (λέγονται και «στατίνες»), ή γεμφιβροζίλη.
- άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αναιμίας, όπως παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA).

Αν συνήθως παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να το αλλάξει και να σας συνταγογραφήσει ένα άλλο φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Evrenzo.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Το Evrenzo μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Το Evrenzo δεν συνιστάται για τους 6 πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης και απαγορεύεται η λήψη του κατά τους 3 τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες που παίρνουν Evrenzo και μπορούν να μείνουν έγκυες, θα πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Evrenzo και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Evrenzo. Αν χρησιμοποιείτε ένα ορμονικό αντισυλληπτικό, πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε μια μέθοδο φραγμού, όπως ένα προφυλακτικό ή ένα διάφραγμα.

Μην θηλάζετε αν υποβάλλεστε σε θεραπεία με το Evrenzo. Δεν είναι γνωστό αν το Evrenzo απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και θα μπορούσε να βλάψει το παιδί σας.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το φάρμακο αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Μπορεί να εμφανιστούν επιληπτικές κρίσεις ως ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4).

## **Το Evrenzo περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη σόγιας και λάκα αργιλίου Allura Red AC**

Το Evrenzo περιέχει ζάχαρη (λακτόζη), ίχνη φιστικιών και σόγιας (λεκιθίνη σόγιας) και έναν αζοχρωστικό παράγοντα (λάκα αργιλίου Allura Red AC). Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα ή ότι έχετε αλλεργία στα φιστίκια, τη σόγια ή τους αζοχρωστικούς παράγοντες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Evrenzo**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα σας πει ποια δόση του Evrenzo να παίρνετε.

Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σας και θα αυξήσει ή θα μειώσει τη δόση σας με βάση τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σας.

Το Ενβrenzo λαμβάνεται από το στόμα με τη μορφή δισκίων.

### **Λήψη του Ενβrenzo**

- Να παίρνετε τη δόση σας του Ενβrenzo τρεις φορές την εβδομάδα εκτός και αν ο γιατρός σας σας έδωσε διαφορετικές οδηγίες
- Μην παίρνετε ποτέ το Ενβrenzo σε διαδοχικές ημέρες
- Να παίρνετε το Ενβrenzo τις ίδιες τρεις ημέρες κάθε εβδομάδα
- Το Ενβrenzo μπορεί να ληφθεί με φαγητό ή ανάμεσα στα γεύματα
- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα
- Μην μασάτε, μην σπάτε και μην θρυμματίζετε τα δισκία

Να παίρνετε το Ενβrenzo τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη φαρμάκων που μειώνουν τα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα σας (λέγονται δεσμευτικά του φωσφόρου) ή άλλα φάρμακα ή συμπληρώματα που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο, μαγνήσιο ή αργίλιο (λέγονται πολυσθενή κατιόντα).

### **Δοσολογικό πρόγραμμα**

*Δοσολογικό πρόγραμμα 3 φορές την εβδομάδα*

Το Ενβrenzo παρέχεται σε συσκευασία κυψέλης η οποία περιέχει φάρμακο για 4 εβδομάδες (12 δισκία), διαιρεμένο σε 4 σειρές. Κάθε σειρά περιέχει φάρμακο για 1 εβδομάδα (3 δισκία). Βεβαιωθείτε ότι παίρνετε τα δισκία από την ίδια σειρά για κάθε εβδομάδα.

Η δόση σας κυμαίνεται από 20 mg τρεις φορές την εβδομάδα έως 400 mg τρεις φορές την εβδομάδα κατά μέγιστο.

### *Διαφορετικές συχνότητες λήψης*

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις (με βάση τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σας), ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση σας του Ενβrenzo στα 20 mg δύο φορές ή μία φορά την εβδομάδα. Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει ποιες ημέρες της εβδομάδας πρέπει να πάρετε τη δόση σας.

### *Απαιτείται πάνω από 1 δισκίο για να συμπληρωθεί μια δόση*

Στις περισσότερες περιπτώσεις, θα πρέπει να παίρνετε 1 συσκευασία κυψέλης τον μήνα. Εάν η δόση σας απαιτεί πάνω από 1 συσκευασία κυψέλης, θα χρειαστεί να πάρετε ένα δισκίο από κάθε κυψέλη ανά ημέρα λήψης. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει πόσα δισκία να πάρετε και πότε να τα πάρετε.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης σας και μπορεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας αν το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης σας γίνει υπερβολικά υψηλό. Μην ξεκινήσετε ξανά τη θεραπεία σας μέχρι να σας το ζητήσει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας θα σας πει ποια δόση του Ενβrenzo να πάρετε και πότε να ξεκινήσετε να το παίρνετε ξανά.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ενβrenzo από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερα δισκία ή υψηλότερη δόση από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ενβrenzo**

- Μην παίρνετε ποτέ διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Αν απομένουν πάνω από 24 ώρες (1 ημέρα) μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατό και πάρτε την επόμενη δόση την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.
- Αν απομένουν λιγότερες από 24 ώρες (1 ημέρα) πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας: παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Evrenzo**

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:**

- θρόμβο αίματος στις φλέβες των ποδιών σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10 ανθρώπους).
- θρόμβο αίματος στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή) (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 100 ανθρώπους).
- θρόμβο αίματος στο σημείο πρόσβασης για την αιμοκάθαρση (θρόμβωση αγγειακής προσπέλασης ή VAT), ο οποίος προκαλεί κλείσιμο ή διακοπή της λειτουργίας του σημείου αγγειακής πρόσβασης αν χρησιμοποιείτε αρτηριοφλεβική αναστόμωση ή μόσχευμα ως αγγειακή πρόσβαση για την αιμοκάθαρση (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10 ανθρώπους).
- επιληπτικές κρίσεις και προειδοποιητικά σημεία επιληπτικών κρίσεων (σπασμοί) (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους).
- σηψαιμία, μια σοβαρή ή σε σπάνιες περιπτώσεις, απειλητική για τη ζωή λοίμωξη (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στους 10 ανθρώπους).

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)**

- αυξημένα επίπεδα καλίου
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- ναυτία
- διάρροια
- πρήξιμο στα άκρα λόγω κατακράτησης υγρών (περιφερικό οίδημα)

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):**

- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- πονοκέφαλος
- εμετός
- δυσκοιλιότητα

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

- αυξημένη ποσότητα χολερυθρίνης στο αίμα

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού

συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Evrenzo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Evrenzo

Evrenzo 20 mg:

- Η δραστική ουσία είναι το roxadustat. Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg roxadustat

Evrenzo 50 mg:

- Η δραστική ουσία είναι το roxadustat. Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg roxadustat.

Evrenzo 70 mg:

- Η δραστική ουσία είναι το roxadustat. Κάθε δισκίο περιέχει 70 mg roxadustat.

Evrenzo 100 mg:

- Η δραστική ουσία είναι το roxadustat. Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg roxadustat.

Evrenzo 150 mg:

- Η δραστική ουσία είναι το roxadustat. Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg roxadustat.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E 468), ποβιδόνη (E 1201), μαγνήσιο στεατικό (E 470b).
- επικάλυψη δισκίου: πολυβινυλική αλκοόλη (E 1203), τάλκης (E 553b), πολυαιθυλενογλυκόλη (E 1521), λάκα αργιλίου Allura Red AC (E 129), τιτανίου διοξείδιο (E 171), λεκιθίνη (σόγιας) (E 322).

### Εμφάνιση του Evrenzo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία του Evrenzo 20 mg είναι κόκκινα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με το «20» χαραγμένο στη μία πλευρά.

Τα δισκία του Evrenzo 50 mg είναι κόκκινα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με το «50» χαραγμένο στη μία πλευρά.

Τα δισκία του Evrenzo 70 mg είναι κόκκινα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με το «70» χαραγμένο στη μία πλευρά.

Τα δισκία του Evrenzo 100 mg είναι κόκκινα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με το «100» χαραγμένο στη μία πλευρά.

Τα δισκία του Evrenzo 150 mg είναι κόκκινα, σχήματος αμυγδάλου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με το «150» χαραγμένο στη μία πλευρά.

Κάθε συσκευασία περιέχει 12 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης από PVC/αλουμίνιο.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **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**

Biocodex OÜ

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

#### **Lietuva**

Biocodex UAB

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 4401320

#### **România**

S.C.Astellas Pharma SRL

Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: +371 67 619365

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Astellas Pharma Co., Limited  
Tel: +353 (0) 1 4671555  
Free call from Northern Ireland: 0800783 5018

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>