

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Evrenzo 20 mg potahované tablety
Evrenzo 50 mg potahované tablety
Evrenzo 70 mg potahované tablety
Evrenzo 100 mg potahované tablety
Evrenzo 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Evrenzo 20 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje roxadustatum 20 mg.

Evrenzo 50 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje roxadustatum 50 mg.

Evrenzo 70 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje roxadustatum 70 mg.

Evrenzo 100 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje roxadustatum 100 mg.

Evrenzo 150 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje roxadustatum 150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 20mg potahovaná tableta obsahuje 40,5 mg laktózy, 0,9 mg červeně Allura AC a 0,21 mg sójového lecitinu.

Jedna 50mg potahovaná tableta obsahuje 101,2 mg laktózy, 1,7 mg červeně Allura AC a 0,39 mg sójového lecitinu.

Jedna 70mg potahovaná tableta obsahuje 141,6 mg laktózy, 2,1 mg červeně Allura AC a 0,47 mg sójového lecitinu.

Jedna 100mg potahovaná tableta obsahuje 202,4 mg laktózy, 2,8 mg červeně Allura AC a 0,63 mg sójového lecitinu.

Jedna 150mg potahovaná tableta obsahuje 303,5 mg laktózy, 3,7 mg červeně a Allura AC a 0,84 mg sójového lecitinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Evrenzo 20 mg tablety

Červené oválné tablety (přibližně 8 mm × 4 mm) s vyraženým nápisem „20“ na jedné straně.

Evrenzo 50 mg tablety

Červené oválné tablety (přibližně 11 mm × 6 mm) s vyraženým nápisem „50“ na jedné straně.

Evrenzo 70 mg tablety

Červené kulaté tablety (přibližně 9 mm) s vyraženým nápisem „70“ na jedné straně.

Evrenzo 100 mg tablety

Červené oválné tablety (přibližně 14 mm × 7 mm) s vyraženým nápisem „100“ na jedné straně.

Evrenzo 150 mg tablety

Červené tablety mandlovitého tvaru (přibližně 14 mm × 9 mm) s vyraženým nápisem „150“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Evrenzo je indikován u dospělých pacientů k léčbě symptomatické anémie související s chronickým onemocněním ledvin (CKD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba roxadustatem má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou anémie. Před zahájením léčby přípravkem Evrenzo a při rozhodování o zvýšení jeho dávky je třeba vyhodnotit všechny ostatní příčiny anémie.

Příznaky a následky anémie se mohou lišit podle věku, pohlaví a celkové zátěže nemocí; je nezbytné lékařské hodnocení klinického průběhu onemocnění a stavu pacienta. Kromě přítomnosti příznaků anémie mohou být při hodnocení klinického průběhu onemocnění a stavu pacienta důležitá kritéria, jako je rychlost poklesu koncentrace hemoglobinu (Hb), předchází odpověď na léčbu železem a riziko potřeby transfuze červených krvinek (RBC).

Dávkování

Odpovídající dávka roxadustatu se musí užívat perorálně třikrát týdně nikoli v po sobě následující dny.

Dávka musí být individuálně nastavena k dosažení a udržení cílové hladiny Hb 10 až 12 g/dl, jak je popsáno níže.

Léčba roxadustatem nemá pokračovat déle než 24 týdnů léčby, pokud není dosaženo klinicky významného zvýšení hladiny Hb. Před opětovným zahájením léčby přípravkem Evrenzo je nutné najít a vzít v úvahu alternativní vysvětlení pro nedostatečnou odpověď.

Počáteční dávka na začátku léčby

Před zahájením léčby je třeba zajistit odpovídající zásoby železa.

Pacienti, kteří nejsou v současné době léčeni přípravky stimulujícími erytropoézu (ESA)

U pacientů zahajujících léčbu anémie, kteří nebyli dříve léčeni ESA, je doporučená počáteční dávka 70 mg roxadustatu třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 100 kg a 100 mg třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více.

Pacienti přecházející z léčby ESA

Pacienti, kteří jsou v současné době léčeni ESA, mohou být převedeni na roxadustat, avšak přechod dialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, lze zvážit pouze pokud existuje reálný klinický důvod (viz body 4.4 a 5.1).

Přechod nedialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, nebyl zkoumán.

Rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta.

Doporučená počáteční dávka roxadustatu je založena na průměrné předepsané dávce ESA za 4 týdny před přechodem (viz tabulka 1). První dávka roxadustatu má nahradit další plánovanou dávku aktuálního ESA.

Tabulka 1. Počáteční dávky roxadustatu užívané třikrát týdně u pacientů přecházejících z ESA

Darbepoetin alfa, intravenózní nebo subkutánní dávka (mikrogramy/týden)	Epoetin, intravenózní nebo subkutánní dávka (IU/týden)	Methoxy-polyethylenglykol-epoetin beta, intravenózní nebo subkutánní dávka (mikrogramy/měsíčně)	Roxadustat, dávka (miligramů třikrát týdně)
Méně než 25	Méně než 5 000	Méně než 80	70
25 až méně než 40	5 000 až 8 000	80 až 120 včetně	100
40 až 80 včetně	Více než 8 000 až 16 000 včetně	Více než 120 až 200 včetně	150
Více než 80	Více než 16 000	Více než 200	200

ESA: přípravek stimulující erytropoézu

Úprava dávky a monitorování Hb

Individuální udržovací dávka se pohybuje od 20 mg do 400 mg třikrát týdně (viz bod *Maximální doporučená dávka*). Hladiny Hb mají být sledovány každé dva týdny, dokud není dosaženo stabilní požadované hladiny Hb 10 až 12 g/dl, a poté každé 4 týdny nebo dle klinické indikace.

Dávka roxadustatu může být postupně zvyšována nebo snižována oproti počáteční dávce 4 týdny po zahájení léčby a poté každé 4 týdny, s výjimkou případů, kdy se Hb zvýší o více než 2 g/dl, kdy v takovém případě má být dávka snížena o jeden krok ihned. Při úpravě dávky roxadustatu zvažte aktuální hladinu Hb a nedávnou rychlost změny hladiny Hb za poslední 4 týdny a postupujte podle kroků pro úpravu dávky podle algoritmu úpravy dávky popsaného v tabulce 2.

Postupné zvyšování nebo snižování dávek se má řídit sekvencí dostupných dávek:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (pouze pro dialyzované pacienty s CKD).

Tabulka 2. Pravidla pro úpravu dávek

Změna Hb během předchozích 4 týdnů*	Aktuální hladina Hb (g/dl):			
	Nižší než 10,5	10,5 až 11,9	12,0 až 12,9	13,0 nebo vyšší
Změna v hodnotě větší než +1,0 g/dl	Žádná změna	Snižte dávku o jeden krok	Snižte dávku o jeden krok	Zastavte podávání dávek, sledujte hladinu Hb a začněte opět podávat, pokud je Hb nižší než 12,0 g/dl, při dávce snížené o dva kroky
Změna v hodnotě mezi -1,0 a +1,0 g/dl	Zvyšte dávku o jeden krok	Žádná změna	Snižte dávku o jeden krok	
Změna v hodnotě menší než -1,0 g/dl	Zvyšte dávku o jeden krok	Zvyšte dávku o jeden krok	Žádná změna	

Dávka roxadustatu nemá být upravována vícekrát než jednou za 4 týdny, s výjimkou případů, kdy se Hb zvýší o více než 2 g/dl kdykoli během období 4 týdnů, kdy v takovém případě má být dávka ihned snížena o jeden krok.

* Změna hemoglobinu (Hb) za předchozí 4 týdny = (současná hodnota Hb) – (předchozí hodnota Hb zjištěná před 4 týdny).

Pokud je nutné další snížení dávky u pacienta, který již užívá nejnižší dávku (20 mg třikrát týdně), nesnižujte dávku 20 mg rozdělením tablety, ale snižte frekvenci dávkování na dvakrát týdně. Pokud je nutné další snížení dávky, může být frekvence dávky dále snížena na jednou týdně.

Udržovací dávka

Po stabilizaci na cílové hladině Hb mezi 10 až 12 g/dl mají být hladiny Hb pravidelně sledovány a mají být dodržována pravidla pro úpravu dávky (viz tabulka 2).

Pacienti, kteří během léčby roxadustatem zahajují dialýzu

U pacientů s CKD, kteří během léčby roxadustatem zahajují dialýzu, není nutná žádná specifická úprava dávky. Mají se dodržovat normální pravidla pro úpravu dávky (viz tabulka 2).

Souběžná léčba roxadustatem a induktory nebo inhibitory

Při zahájení nebo ukončení souběžné léčby silnými inhibitory (např. gemfibrozil) či induktory (např. rifampicin) CYP2C8 nebo inhibitory (např. probenecid) UGT1A9: hladiny Hb mají být pravidelně sledovány a mají být dodržována pravidla pro úpravu dávky (viz tabulka 2; viz také body 4.5 a 5.2).

Maximální doporučená dávka

Nedialyzovaní pacienti nesmí překročit dávku roxadustatu 3 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 300 mg třikrát týdně, podle toho, která je nižší.

Dialyzovaní pacienti nesmí překročit dávku roxadustatu 3 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 400 mg třikrát týdně, podle toho, která je nižší.

Vynechaná dávka léku

Pokud pacient neužije dávku a do další plánované dávky zbývá více než 1 den, je třeba vynechanou dávku užít co nejdříve. Pokud do další plánované dávky zbývá jeden den nebo méně, je třeba vynechanou dávku přeskočit a další dávku je třeba užít následující plánovaný den. V každém případě poté musí být obnoveno pravidelné dávkování.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava počáteční dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh – třída A) není nutná žádná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Při předepisování roxadustatu pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost. Při zahájení léčby u pacientů se středně těžkou poruchou jater (skóre dle Childa a Pugh – třída B) se má počáteční dávka snížit na polovinu nebo na úroveň dávky, která se nejvíce blíží polovině počáteční dávky. Přípravek Evrenzo se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh – třída C), protože bezpečnost a účinnost nebyla u této populace hodnocena (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost roxadustatu u pediatrických pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety přípravku Evrenzo se musí užívat perorálně s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé a nesmí se žvýkat, lámat nebo drtit vzhledem k nedostatku klinických údajů pro užití za takových podmínek a aby se ochránilo před fotodegradací jádro tablety citlivé na světlo.

Tablety se mají užívat nejméně 1 hodinu po podání vazačů fosfátů (kromě lanthanu) nebo jiných léčivých přípravků obsahujících multivalentní kationty, jako je vápník, železo, hořčík nebo hliník (viz body 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Přípravek Evrenzo je kontraindikován za těchto podmínek:

- Hypersenzitivita na léčivou látku, arašídy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární riziko a riziko úmrtí

Celkově bylo na základě údajů z přímého srovnání obou terapií (viz bod 5.1) kardiovaskulární riziko a riziko úmrtí při léčbě roxadustatem posouzeno jako srovnatelné s kardiovaskulárním rizikem a rizikem úmrtí při léčbě ESA. Vzhledem k tomu, že u pacientů s anémií spojenou s CKD, kteří nejsou na dialýze, nelze toto riziko odhadnout s dostatečnou jistotou proti placebo, má být rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem založeno na podobných úvahách, které by byly použity pro léčbu pomocí ESA.

Dále byly identifikovány závažné přispívající faktory, které mohou zvyšovat toto riziko. Zahrnují nedostatečnou odpověď na léčbu a přechod stabilních dialyzovaných pacientů léčených ESA (viz body 4.2 a 5.1). V případě nedostatečné odpovědi se nemá s léčbou roxadustatem pokračovat déle než 24 týdnů po zahájení léčby (viz bod 4.2). Přechod dialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, je třeba vzít v úvahu, pouze pokud existuje reálný klinický důvod (viz bod 4.2). Pro stabilní pacienty léčené ESA s anémií spojenou s CKD, kteří nejsou na dialýze, nelze toto riziko odhadnout, protože tyto pacienti nebyli hodnoceni. Rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta.

Cévní trombotické příhody

Uvedené riziko cévních trombotických příhod (TVE) má být pečlivě zváženo oproti přínosům léčby roxadustatem, zejména u pacientů s již existujícími rizikovými faktory pro TVE, včetně obezity a anamnézy TVE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] a plicní embolie [PE]). Hluboká žilní trombóza byla v klinických studiích u pacientů hlášena jako častá a plicní embolie jako méně častá. Většina případů DVT a PE byla závažná.

Trombóza cévního přístupu (VAT) byla u dialyzovaných pacientů s CKD v klinických studiích hlášena jako velmi častá (viz bod 4.8).

U dialyzovaných pacientů s CKD léčených roxadustatem byly míry VAT nejvyšší během prvních 12 týdnů po zahájení léčby, při hodnotách Hb více než 12 g/dl a při nastavení zvýšení Hb o více než 2 g/dl během 4 týdnů. Doporučuje se sledovat hladiny Hb a upravovat dávku pomocí pravidel pro úpravu dávky (viz tabulka 2), aby se zabránilo hladinám Hb více než 12 g/dl a zvýšení Hb o více než 2 g/dl během 4 týdnů.

Pacienti se známkami a příznaky TVE musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Rozhodnutí o přerušení nebo ukončení léčby roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta.

Záchvaty

Záchvaty byly v klinických studiích hlášeny u pacientů užívajících roxadustat jako časté (viz bod 4.8). Roxadustat má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou záchvatů (křečí nebo záchvatů), epilepsie nebo zdravotních stavů spojených s predispozicí k záchvatové aktivitě, jako jsou infekce

centrálního nervového systému (CNS). Rozhodnutí o přerušení nebo ukončení léčby má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta.

Závažné infekce

Nejčastěji hlášenými závažnými infekcemi byly pneumonie a infekce močových cest. Pacienti se známkami a příznaky infekce musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče.

Sepse

Sepse byla jednou z nejčastěji hlášených závažných infekcí a zahrnovala smrtelné příhody. Pacienti se známkami a příznaky sepse (např. infekce, která se šíří po celém těle, s nízkým krevním tlakem a potenciálem selhání orgánů) musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče.

Sekundární hypotyreóza

Během podávání roxadustatu byly hlášeny případy sekundární hypotyreózy (viz bod 4.8). Tyto reakce byly reverzibilní po vysazení roxadustatu. Sledování funkce štítné žlázy je doporučeno dle klinické indikace.

Nedostatečná odpověď na léčbu

Nedostatečná odpověď na léčbu roxadustatem má vést k hledání příčinných faktorů. Mají být odstraněny nedostatky živin. Erythropoetická odpověď může být také ovlivněna souběžnými infekcemi, okultní ztrátou krve, hemolýzou, těžkou toxicitou hliníku, primárními hematologickými chorobami nebo fibrózou kostní dřeně. Počet retikulocytů má být považován za součást hodnocení. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny nedostatečné odpovědi a pacient má retikulocytopenii, má se zvážit vyšetření kostní dřeně. Pokud není známa odstranitelná příčina nedostatečné odpovědi na léčbu, nemá léčba přípravkem Evrenzo pokračovat déle než 24 týdnů.

Porucha funkce jater

Při podávání roxadustatu pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga – třída B) je nutná opatrnost. Přípravek Evrenzo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga – třída C) (viz bod 5.2).

Těhotenství a antikoncepce

Léčba roxadustatem nemá být zahájena u žen, které plánují otěhotnět, v průběhu těhotenství nebo v případě, že je během těhotenství diagnostikována anémie související s CKD. V takových případech má být v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Dojde-li během podávání roxadustatu k otěhotnění, má být léčba přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku Evrenzo používat vysoce účinnou antikoncepci (viz body 4.3 a 4.6).

Nesprávné použití

Nesprávné použití může vést k nadměrnému zvýšení hematokritu. To může souviset s život ohrožujícími komplikacemi kardiovaskulárního systému.

Pomocné látky

Přípravek Evrenzo obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Evrenzo obsahuje hlinitý lak červeně Allura AC (viz bod 6.1), která může způsobit alergické reakce.

Přípravek Evrenzo obsahuje stopy sójového lecitinu. Pacienti, kteří jsou alergičtí na arašídy nebo sóju, tento přípravek nesmí používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na roxadustat

Vazače fosfátů a další produkty obsahující multivalentní kationty

Společné podávání roxadustatu s vazači fosfátů sevelamer-karbonátem nebo kalcium-acetátem u zdravých subjektů snížilo AUC roxadustatu o 67 %, respektive 46 % a C_{max} o 66 %, respektive 52 %. Roxadustat může tvořit chelát s multivalentními kationty, například ve vazačích fosfátů nebo jiných produktech obsahujících vápník, železo, hořčík nebo hliník. Oddělené podávání vazačů fosfátů (s odstupem alespoň 1 hodiny) nemělo klinicky významný účinek na expozici roxadustatu u pacientů s CKD. Roxadustat se nemá užívat nejméně 1 hodinu po podání vazačů fosfátů nebo jiných léčivých přípravků či doplňků obsahujících multivalentní kationty (viz bod 4.2). Toto omezení se nevztahuje na uhličitán lanthanitý, protože současné podávání roxadustatu s uhličitánem lanthanitým nevedlo ke klinicky významné změně v plazmatické expozici roxadustatu.

Modifikátory aktivity CYP2C8 nebo UGT1A9

Roxadustat je substrátem pro CYP2C8 a UGT1A9. Společné podávání roxadustatu s gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8 a OATP1B1) nebo probenecidem (inhibitor UGT a OAT1/OAT3) u zdravých subjektů zvýšilo AUC roxadustatu 2,3násobně a C_{max} 1,4násobně. Při zahájení nebo ukončení souběžné léčby gemfibrozilem, probenecidem, jinými silnými inhibitory nebo induktory CYP2C8 či jinými silnými inhibitory UGT1A9 sledujte hladiny Hb. Na základě sledování Hb upravte dávku roxadustatu podle pravidel pro úpravu dávky (viz tabulka 2).

Účinky roxadustatu na jiné léčivé přípravky

Substráty OATP1B1 nebo BCRP

Roxadustat je inhibítorem BCRP a OATP1B1. Tyto transportéry hrají důležitou roli ve střevním a jaterním vychytávání a odtoku statinů. Společné podávání 200 mg roxadustatu a simvastatinu u zdravých subjektů zvýšilo AUC simvastatinu 1,8násobně a jeho C_{max} 1,9násobně a AUC kyseliny simvastatinové (aktivní metabolit simvastatinu) 1,9násobně a C_{max} 2,8násobně. Koncentrace simvastatinu a kyseliny simvastatinové také vzrostly, pokud byl simvastatin podáván 2 hodiny před nebo 4 či 10 hodin po podání roxadustatu. Společné podávání 200 mg roxadustatu a rosuvastatinu zvýšilo AUC rosuvastatinu 2,9násobně a jeho C_{max} 4,5násobně. Společné podávání 200 mg roxadustatu a atorvastatinu zvýšilo AUC atorvastatinu 2,0násobně a jeho C_{max} 1,3násobně.

Očekávají se také interakce s jinými statiny. Při společném podávání s roxadustatem zvažte tuto interakci, sledujte nežádoucí účinky spojené se statiny a potřebu snížení dávky statinu. Při rozhodování o vhodné dávce statinu pro jednotlivé pacienty si přečtěte informace o předepisování statinů.

Roxadustat může zvyšovat plazmatickou expozici jiných léčivých přípravků, které jsou substráty BCRP nebo OATP1B1. Sledujte možné nežádoucí účinky souběžně podávaných léčivých přípravků a podle toho upravte dávku.

Roxadustat a ESA

Nedoporučuje se kombinovat podávání roxadustatu a ESA, protože tato kombinace nebyla studována.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství, ženy ve fertilním věku a antikoncepce

Údaje o podávání roxadustatu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Roxadustat je v třetím trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4).

Roxadustat se v prvním a druhém trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4).

Dojde-li během podávání přípravku Evrenzo k otěhotnění, má být léčba přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se roxadustat/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování roxadustatu do mléka (viz bod 5.3). Podávání přípravku Evrenzo je v období kojení kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.3).

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky roxadustatu na samčí a samičí fertilitu. Byly však pozorovány změny v samčích reprodukčních orgánech potkanů. Možné účinky roxadustatu na mužskou fertilitu u lidí nejsou v současné době známy. Při dávce toxické pro matku bylo pozorováno zvýšené riziko potratu (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku Evrenzo používat vysoce účinnou antikoncepci.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Roxadustat má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby přípravkem Evrenzo byly zaznamenány záchvaty (viz bod 4.4). Při řízení nebo obsluze strojů je proto nutná opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Evrenzo byla hodnocena u 3 542 pacientů bez dialýzy (NDD) a 3 353 pacientů závislých na dialýze (DD) s anémií a CKD, kteří dostali alespoň jednu dávku roxadustatu.

Nejčastějšími ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem jsou hypertenze (13,9 %), trombóza cévního přístupu (12,8 %), průjem (11,8 %), periferní otok (11,7 %), hyperkalemie (10,9 %) a nauzea (10,2 %).

Nejčastějšími ($\geq 1\%$) závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem byla sepsa (3,4 %), hyperkalemie (2,5 %), hypertenze (1,4 %) a hluboká žilní trombóza (1,2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a/nebo ze zkušeností po uvedení na trh jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorie frekvence.

Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), velmi vzácné ($<1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA (SOC)	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Sepse
Endokrinní poruchy	Není známo	Sekundární hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyperkalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	Záchvaty, bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze, trombóza cévního přístupu (VAT) ¹
	Časté	Hluboká žilní trombóza (DVT)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem
	Časté	Zácpa, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Generalizovaná exfoliativní dermatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hyperbilirubinemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Plicní embolie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Periferní otok
Vyšetření	Není známo	Snížení hladiny tyreotropního hormonu (TSH) v krvi

¹ Tento nežádoucí účinek je spojen s pacienty s CKD, kteří byli při užívání roxadustatu dialyzováni.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Cévní trombotické příhody

U nedialyzovaných pacientů s CKD byly příhody DVT méně časté a vyskytly se v 1,0 % (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody DVT vyskytly v 1,3 % (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,3 % (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s ESA (viz bod 4.4).

U nedialyzovaných pacientů s CKD se příhody plicní embolie vyskytly v 0,4 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody plicní embolie vyskytly v 0,6 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,5 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s ESA (viz bod 4.4).

U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody trombózy cévního přístupu vyskytly v 12,8 % (7,6 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 10,2 % (5,4 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s ESA (viz bod 4.4).

Záchvaty

U nedialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 1,1 % (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s placebem (viz bod 4.4).

U dialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 2,0 % (1,2 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 1,6 % (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s ESA (viz bod 4.4).

Sepse

U nedialyzovaných pacientů s CKD se sepse vyskytla v 2,1 % (1,3 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,4 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů se sepse vyskytla v 3,4 % (2,0 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 3,4 % (1,8 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků expozice) ve skupině s ESA (viz bod 4.4).

Kožní reakce

Během sledování po uvedení na trh byly hlášeny případy generalizované exfoliativní dermatitidy jako součásti závažných nežádoucích kožních reakcí (SCAR) a byla prokázána souvislost s podáváním roxadustatu (s frekvencí není známo).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Jednorázové supratherapeutické dávky roxadustatu 5 mg/kg (až do 510 mg) u zdravých subjektů byly spojeny s přechodným zvýšením srdeční frekvence, zvýšenou frekvencí mírné až středně silné muskuloskeletální bolesti, bolestmi hlavy, sinusovou tachykardií a méně často nízkým krevním tlakem. Všechna tato zjištění byla nezávažná. Předávkování roxadustatem může zvýšit hladinu Hb nad požadovanou hladinu (10–12 g/dl), což je nutné řešit vysazením nebo snížením dávky roxadustatu (viz bod 4.2) a pečlivým sledováním a léčbou podle klinické indikace. Roxadustat a jeho metabolity nelze významně odstranit hemodialýzou (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, jiná antianemika, ATC kód: B03XA05.

Mechanismus účinku

Roxadustat je inhibitor prolylhydroxylázy (HIF-PHI) hypoxií indukovatelného transkripčního faktoru. Aktivita enzymů HIF-PH řídí intracelulární hladiny HIF, transkripčního faktoru, který reguluje expresi genů zapojených do erytropoézy. Aktivace dráhy HIF je důležitá v adaptivní reakci na hypoxii ke zvýšení produkce červených krvinek. Pomocí reverzibilní inhibice HIF-PH stimuluje roxadustat koordinovanou erythropoetickou reakci, která zahrnuje zvýšení plazmatických hladin endogenního erythropoetinu (EPO), regulaci proteinů transportujících železo a snížení hepcidinu (regulační protein železa, jehož hladina se zvyšuje během zánětu u CKD). To má za následek lepší biologickou dostupnost železa, zvýšenou produkci Hb a zvýšené množství červených krvinek.

Farmakodynamické účinky

Účinky na interval QTc a srdeční frekvenci

Důkladná studie intervalu QT (TQT) u zdravých subjektů s jednorázovou terapeutickou dávkou roxadustatu 2,75 mg/kg a jednorázovou supratherapeutickou dávkou 5 mg/kg (až do 510 mg) neprokázala prodloužení intervalu QTc. Stejná důkladná studie intervalu QT prokázala placebem korigované zvýšení srdeční frekvence až o 9 až 10 tepů za minutu po 8 až 12 hodinách po podání dávky 2,75 mg/kg a 15 až 18 tepů za minutu po 6 až 12 hodinách po podání dávky 5 mg/kg.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vývojový program u anemie s CKD

Účinnost a bezpečnost roxadustatu byla hodnocena po dobu nejméně 52 týdnů v globálně prováděném programu fáze 3 zahrnujícím 8 multicentrických a randomizovaných studií u pacientů s CKD s anémií nezávislých na dialýze (NDD) a závislých na dialýze (DD) (viz tabulka 4).

Tři studie u NDD pacientů s CKD ve stupni 3–5 byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) a jedna studie byla otevřená ESA kontrolovaná studie (DOLOMITES, 1517-CL-0610) používající darbepoetin alfa jako komparátor. Všechny studie NDD hodnotily účinnost a bezpečnost u pacientů neléčených ESA korekcí a následným udržováním hladiny Hb v cílovém rozmezí 10 až 12 g/dl (nastavení korekce Hb).

Čtyři otevřené ESA kontrolované DD studie (kontrolní skupina: epoetin alfa a/nebo darbepoetin alfa) u pacientů na hemodialýze nebo peritoneální dialýze hodnotily účinnost a bezpečnost v různých podmínkách:

- při nastavení korekce Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063),
- v nastavení převodu z ESA, kdy pacienti přecházeli z léčby pomocí ESA k udržení Hb v cílovém rozmezí (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064),
- při kombinaci přístupů korekce Hb a konverze ESA (ROCKIES, D5740C00002).

Pacienti ve studiích NDD měli stupeň CKD 3–5 a nebyli dialyzováni. Všichni pacienti měli průměrnou hladinu Hb $\leq 10,0$ g/dl s výjimkou pacientů ve studii DOLOMITES (1517-CL-0610), která umožňovala průměrnou hladinu Hb $\leq 10,5$ g/dl. Hladiny feritinu musely být ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) nebo ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). S výjimkou pacientů ve studii (OLYMPUS, D5740C00001), která umožňovala léčbu ESA až do doby 6 týdnů před randomizací, pacienti nemohli dostávat žádnou léčbu ESA během 12 týdnů před randomizací.

Pacienti ve studiích DD museli být dialyzováni: stabilní závislost na dialýze u pacientů ve studii PYRENEES (1517-CL-0613), která byla definována jako dialýza po dobu delší než 4 měsíce, nebo incidentní (ID) závislost na dialýze u pacientů ve studii HIMALAYAS (FGCL-4592-063), která byla definována jako dialýza ≥ 2 týdny, ale ≤ 4 měsíce. Pacienti ve studiích SIERRAS (FGCL-4592-064) a ROCKIES (D5740C00002) zahrnovali jak stabilní (přibližně 80 % až 90 %), tak incidentní (přibližně 10 % až 20 %) pacienty závislé na dialýze. U všech pacientů bylo vyžadováno, aby feritin byl ≥ 100 ng/ml. Všem pacientům muselo být podáno ESA intravenózně nebo subkutánně po dobu nejméně 8 týdnů před randomizací, s výjimkou pacientů ve studii HIMALAYAS (FGCL-4592-063), která vyloučila pacienty, kteří byli léčeni jakýmkoli ESA během 12 týdnů před randomizací.

Léčba roxadustatem se řídila zásadami pokynů pro dávkování popsány v bodu 4.2. Demografické údaje a všechny základní charakteristiky v jednotlivých studiích byly mezi skupinami s roxadustatem a kontrolní skupinou srovnatelné. Medián věku při randomizaci byl 55 až 69 let, s 16,6 % až 31,1 % ve věkovém rozmezí 65–74 let a s 6,8 % až 35 % ve věku \geq 75 let. Procento ženských pacientů se pohybovalo od 40,5 % do 60,7 %. Nejčastěji zastoupenými rasami ve studiích byli běloši, černoši nebo Afroameričané a Asiaté. Nejběžnější etiologií CKD byla diabetická a hypertenzní nefropatie. Medián hladin Hb se pohyboval od 8,60 do 10,78 g/dl. Přibližně 50–60 % pacientů NDD a 80–90 % pacientů DD mělo na počátku dostatek železa.

Údaje ze sedmi studií fáze 3 byly sdruženy do dvou samostatných populací (tři NDD a čtyři DD) (viz tabulka 4).

Do NDD souboru byly zahrnuty tři placebem kontrolované studie NDD (2 386 pacientů užívajících roxadustat, 1 884 pacientů užívajících placebo). Údaje z ESA kontrolované NDD studie DOLOMITES fáze 3 (1517-CL-0610, 323 pacientů užívajících roxadustat a 293 pacientů užívajících darbepoetin alfa) nejsou zahrnuty do souhrnných NDD analýz, protože tato studie je jedinou otevřenou, aktivně kontrolovanou studií v NDD populaci.

Do DD souboru byly zahrnuty čtyři ESA kontrolované DD studie (2 354 pacientů užívajících roxadustat, 2 360 pacientů užívajících ESA [epoetin alfa a/nebo darbepoetin alfa]). V rámci DD souboru byly vytvořeny dva dílčí soubory, které odrážejí dvě různá nastavení léčby:

- Pacienti v DD populaci, kteří byli na dialýze po dobu delší než 2 týdny a kratší než 4 měsíce, byli označeni jako incidentní (ID) DD pacienti (soubor ID DD), což odráží nastavení korekce Hb.
- Pacienti v DD populaci, kteří byli na dialýze po této prahové hodnotě 4 měsíce, byli označeni jako stabilní DD pacienti (soubor stabilní DD), což odráží nastavení konverze ESA.

Tabulka 4. Přehled vývojového programu roxadustatu fáze 3 u anémie s CKD

Studie na NDD pacientech				
	Placebem kontrolované studie (NDD soubor)			ESA kontrolní skupina (darbepoetin alfa)
Nastavení	Korekce Hb			
Studie	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomizované (roxadustat/komparátor)	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
Studie na DD pacientech				
	ESA kontrolované studie (DD soubor) (epoetin alfa nebo darbepoetin alfa)			
Nastavení	Konverze ESA		Korekce Hb	Konverze ESA a korekce Hb
Studie	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomizované (roxadustat/komparátor)	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1 048/1 053)

DD: závislí na dialýze, ESA: přípravek stimulující erythropoézu, Hb: hemoglobin, NDD: nezávislí na dialýze.

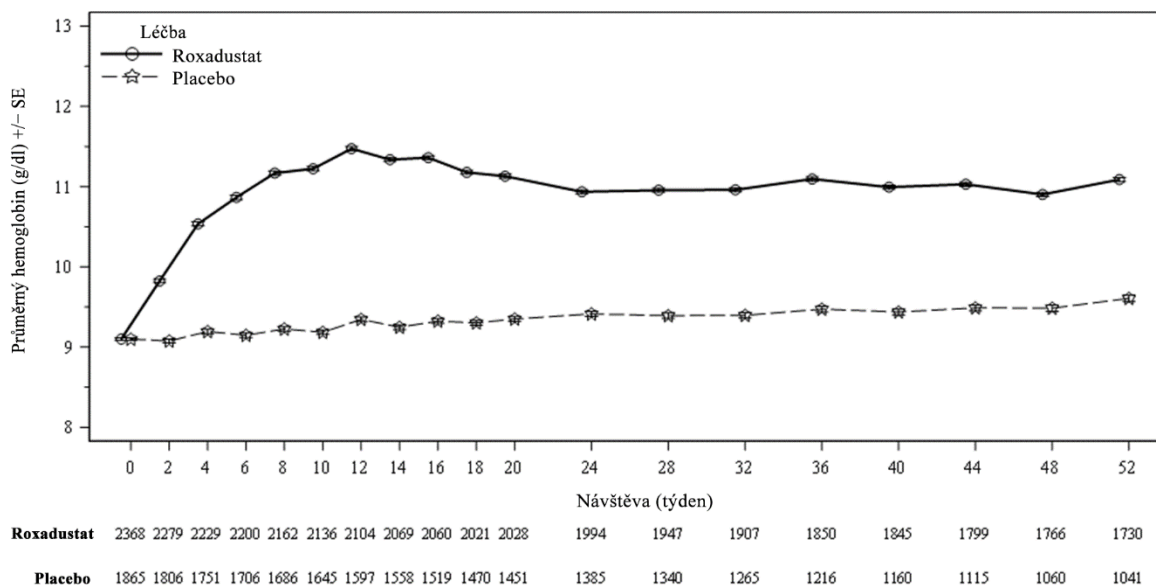
NDD pacienti s CKD

Výsledky účinnosti

Průběh Hb během léčby

V klinických studiích byl roxadustat účinný při dosahování a udržování cílových hladin Hb (10–12 g/dl) u pacientů s anémií související s CKD, kteří nejsou dialyzováni (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Průměrná hladina (SE) Hb (g/dl) v průběhu času do 52. týdne (FAS), soubor NDD (korekce Hb)



FAS: analýza celého souboru, Hb: hemoglobin, NDD: nezávislí na dialýze, SE: standardní chyba.

Klíčové cílové parametry účinnosti na Hb u NDD pacientů s CKD

U NDD pacientů, kteří potřebují léčbu anémie pro korekci Hb, byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi Hb během prvních 24 týdnů, vyšší ve skupině s roxadustatem (80,2 %) ve srovnání s placebem (8,7 %). Ve skupině s roxadustatem (1,91 g/dl) došlo ke statisticky významnému zvýšení Hb od výchozího stavu do 28. až 36. týdne (1,91 g/dl) ve srovnání s placebem (0,14 g/dl), přičemž spodní hranice 95 % intervalu spolehlivosti byl nad 1. Ve NDD studiích bylo dosaženo zvýšení Hb nejméně o 1 g/dl s mediánem doby 4,1 týdne (viz tabulka 5).

V otevřené ESA kontrolované NDD studii DOLOMITES (1517-CL-0610) byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi Hb během prvních 24 týdnů, non-inferiorní ve skupině s roxadustatem (89,5 %) ve srovnání s darbepoetinem alfa (78 %) (viz tabulka 5).

Tabulka 5. Klíčové cílové parametry účinnosti na Hb (NDD)

Populace	NDD pacienti s CKD			
	Korekce Hb		Korekce Hb	
Nastavení	NDD soubor (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
Cílový parametr / Parametr	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 286	Darbepoetin alfa n = 273
Podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi Hb^a				
Pacienti reagující na léčbu, 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]
Rozdíl podílů [95 % CI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Poměr šancí [95 % CI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	

Populace	NDD pacienti s CKD			
Nastavení	Korekce Hb		Korekce Hb	
	NDD soubor (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
Cílový parametr / Parametr	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 286	Darbepoetin alfa n = 273
p-hodnota	<0,0001		ND	
Změna od výchozí hodnoty v Hb (g/dl)^b				
Průměrná (SD) výchozí hodnota	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Průměr (SD) CFB	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Průměr LS	1,91	0,14	1,85	1,84
Průměrný rozdíl LS [95 % CI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
p-hodnota	<0,0001		0,844	

CFB: změna od výchozí hodnoty, CI: interval spolehlivosti, CKD: chronické onemocnění ledvin, FAS: analýza celého souboru, Hb: hemoglobin, LS: nejmenší čtverce, ND: neprovedeno, NDD: nezávislí na dialýze, PPS: soubor dle protokolu, SD: standardní odchylka.

^aHb odpověď během prvních 24 týdnů.

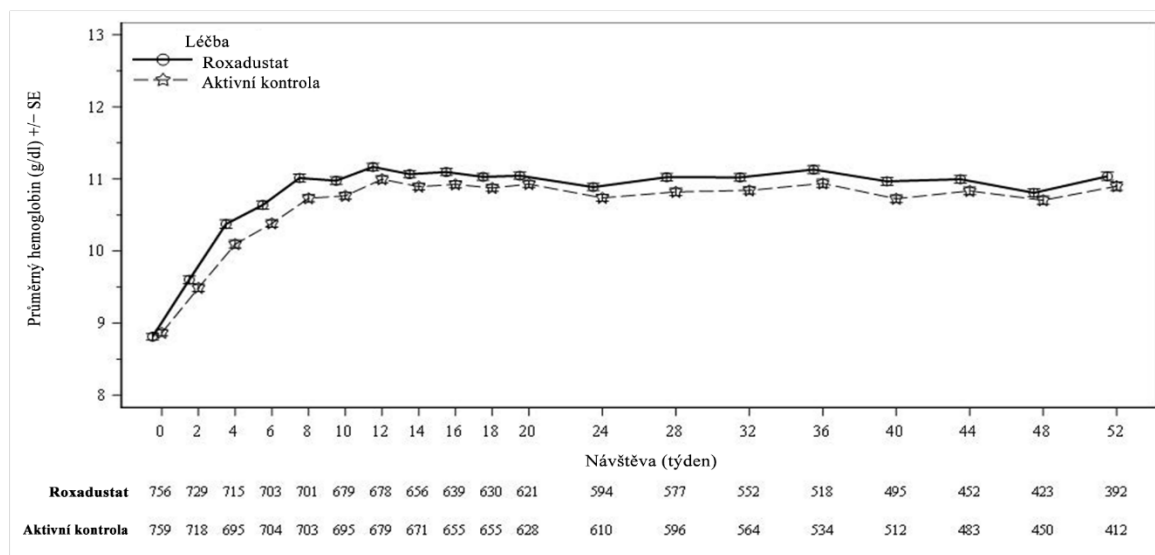
^bZměna od výchozí hodnoty Hb do 28. až 36. týdne.

DD pacienti s CKD

Průběh Hb během léčby

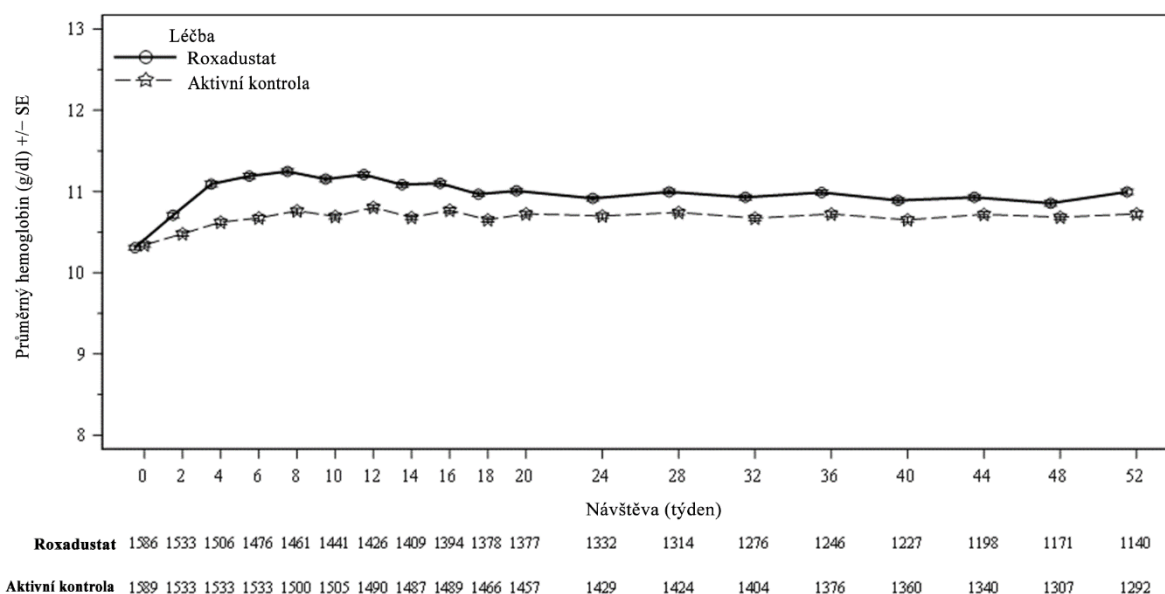
V klinických studiích byl roxadustat účinný při dosahování a udržování cílových hladin Hb (10–12 g/dl) u dialyzovaných pacientů s CKD bez ohledu na předchozí léčbu ESA (viz obrázky 2 a 3).

Obrázek 2. Průměrná hladina (SE) Hb do 52. týdne (FAS), dílčí soubor ID DD (korekce Hb)



DD: závislí na dialýze, FAS: analýza celého souboru, Hb: hemoglobin, ID: incidentní, SE: standardní chyba.

Obrázek 3. Průměrná hladina (SE) Hb (g/dl) v průběhu času do 52. týdne (FAS), dílčí stabilní DD skupina (konverze ESA)



DD: závislí na dialýze, ESA: přípravky stimulující erythropoézu, FAS: analýza celého souboru, Hb: hemoglobin, SE: standardní chyba.

Klíčové cílové parametry účinnosti na Hb u DD pacientů s CKD

U DD pacientů, kteří potřebovali léčbu anémie pro korekci Hb, a u pacientů převedených z léčby ESA došlo ve skupině s roxadustatem ke zvýšení Hb od výchozí hodnoty do 28. až 36. týdne. Toto zvýšení bylo srovnatelné s nárůstem pozorovaným ve skupině s ESA a bylo nad předem stanoveným rozpětím non-inferiority $-0,75$ g/dl. Podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi Hb během prvních 24 týdnů, byl podobný ve skupinách s roxadustatem a ESA (viz tabulka 6).

Tabulka 6. Klíčové cílové parametry účinnosti Hb (DD)

Populace	DD pacienti			
	Korekce Hb		Konverze ESA	
	ID DD soubor (FAS/PPS)		Stabilní DD soubor (PPS)	
Cílový parametr / Parametr	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 379	ESA n = 1 417
Změna od výchozí hodnoty v Hb (g/dl)				
Průměrná (SD) výchozí hodnota	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Průměr (SD) CFB	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Průměr LS	2,17	1,89	0,58	0,28
Průměrný rozdíl LS [95 % CI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 (0,228; 0,373)	
p-hodnota	0,0013		<0,0001	
Podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi Hb^{a, b}				
Pacienti reagující na léčbu, 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)
Rozdíl podílů [95 % CI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Poměr šancí [95 % CI]	ND		ND	
p-hodnota	ND		ND	

Populace	DD pacienti			
	Korekce Hb		Konverze ESA	
	ID DD soubor (FAS/PPS)		Stabilní DD soubor (PPS)	
Cílový parametr / Parametr	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 379	ESA n = 1 417

CFB: změna od výchozí hodnoty, CI: interval spolehlivosti, CKD: chronické onemocnění ledvin, DD: závislí na dialýze, ESA: látka stimulující erytropoézu, FAS analýza celého souboru, Hb: hemoglobin, ID: incidentní, LS: nejmenší čtverce, ND: neprovedeno, PPS: soubor dle protokolu, SD: standardní odchylka.

^aHb v cílovém rozmezí 10,0 až 12,0 g/dl během 28. až 36. týdne bez podstoupení záchranné léčby během 6 týdnů před a během tohoto 8týdenního hodnotícího období.

^bÚdaje v ID DD skupině byly analyzovány pouze za 28. až 52. týden.

Záchranná léčba, transfuze červených krvinek a intravenózní podání železa

Vliv roxadustatu na použití záchranné léčby, transfuze červených krvinek a intravenózní podání železa je popsán v tabulce 7 (NDD) a tabulce 8 (DD). V klinických studiích roxadustat snížil hepcidin (regulátor metabolismu železa), snížil feritin, zvýšil železo v séru, zatímco saturace transferinu byla stabilní, což vše bylo hodnoceno v průběhu času jako indikátory stavu železa.

LDL (lipoprotein o nízké hustotě) cholesterol

Vliv roxadustatu na LDL cholesterol je popsán v tabulkách 7 a 8. U pacientů léčených roxadustatem došlo ke snížení průměrných hladin LDL a HDL (lipoprotein o vysoké hustotě) cholesterolu ve srovnání s pacienty léčenými placebem nebo ESA. Účinek na LDL cholesterol byl výraznější, což vedlo ke snížení poměru LDL/HDL, a byl pozorován bez ohledu na použití statinů.

Tabulka 7. Ostatní klíčové cílové parametry účinnosti: použití záchranné terapie, intravenózní podání železa každý měsíc a změna LDL cholesterolu (NDD) od výchozí hodnoty

Populace	NDD pacienti s CKD			
	Korekce		Korekce	
	NDD soubor (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
Cílový parametr / Parametr	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292
Počet pacientů se záchrannou léčbou, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
i.v. podání železa	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0	ND	
Poměr rizik	0,19			
95 % CI	0,16; 0,23			
p-hodnota	<0,0001			
Počet pacientů s i.v. podáním železa, n (%) ²	ND		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2

Populace	NDD pacienti s CKD			
Intervence	Korekce		Korekce	
Cílový parametr / Parametr	NDD soubor (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292
Poměr rizik			0,45	
95% CI			0,26; 0,78	
p-hodnota			0,004	
Změna od výchozí hodnoty v LDL cholesterolu (mmol/l) do 12. až 28. týdne³				
Analýza pomocí ANCOVA				
Průměr LS	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95 % CI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,033	0,127
Průměrný rozdíl LS (R-komparátor)	-0,513		-0,403	
95 % CI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
p-hodnota	<0,0001		<0,001	

p-hodnoty uvedené pro NDD soubor jsou nominální p-hodnoty.

ANCOVA: analýza kovariance, CI: interval spolehlivosti, ESA: přípravek stimulující erytropoézu, FAS: analýza celého souboru, IR: míra výskytu (na 100 pacientů v riziku), i.v.: intravenózní, LDL: lipoprotein o nízké hustotě, LS: nejmenší čtverce, ND: neprovedeno, NDD: nezávislí na dialýze, R: roxadustat, RBC: červené krvinky.

¹ Pro použití záchranné terapie byl NDD soubor analyzován až do 52. týdne.

²Během 1.–36. týdne.

³ Změna od výchozí hodnoty LDL cholesterolu byla u studie OLYMPUS (D5740C00001) hodnocena pouze do 24. týdne.

Tabulka 8. Ostatní klíčové cílové parametry účinnosti: použití záchranné terapie, intravenózní podání železa každý měsíc a změna LDL cholesterolu (DD) od výchozí hodnoty

Populace	DD pacienti s CKD			
Intervence	Korekce		Konverze	
Cílový parametr / Parametr	ID DD soubor (FAS)		Stabilní DD soubor (FAS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 586	ESA n = 1 589
Průměrné měsíční i.v. podání železa během 28.–52. týdne (mg)¹				
n	606	621	1 414	1 486
Průměr (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Změna od výchozí hodnoty v LDL cholesterolu (mmol/l) do 12. až 28. týdne				
Analýza pomocí ANCOVA				
Průměr 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
Průměrný rozdíl LS (R-komparátor)	-0,453		-0,373	
95% CI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
p-hodnota	<0,0001		<0,0001	

Populace	DD pacienti s CKD			
Intervence	Korekce		Konverze	
Cílový parametr / Parametr	ID DD soubor (FAS)		Stabilní DD soubor (FAS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 586	ESA n = 1 589

p-hodnoty uvedené pro ID DD a stabilní DD soubory jsou nominální p-hodnoty.

ANCOVA: analýza kovariance, CI: interval spolehlivosti, CKD: chronické onemocnění ledvin, DD: závislí na dialýze, ESA: látka stimulující erytropoézu, FAS analýza celého souboru, ID: incidentní dialýza, i.v.: intravenózní, LDL: lipoprotein o nízké hustotě, LS: nejmenší čtverce, R: roxadustat.

¹ Časové období u studie PYRENEES (1517-CL-0613) bylo až do 36. týdne a časové období u studie ROCKIES (D5740C0002) bylo od 36. týdne do konce studie.

V dialyzační studii SIERRAS (FGCL-4592-064)) dostával významně nižší podíl pacientů během léčby ve skupině s roxadustatem transfuzi červených krvinek ve srovnání se skupinou s EPO-alfa (12,5 % oproti 21,1 %); snížení číselné hodnoty nebylo ve studii ROCKIES (D5740C00002) statisticky významné (9,8 % oproti 13,2 %).

Výsledky ohlášené nedialyzovanými pacienty

Ve studii DOLOMITES (1517-CL-0610) byla zjištěna non-inferiorita roxadustatu vůči darbepoetinu z hlediska SF-36 PF a SF-36 VT.

Výsledky ohlášené dialyzovanými pacienty

Ve studii PYRENEES (1517-CL-0613) byla zjištěna non-inferiorita roxadustatu vůči ESA z hlediska změn SF-36 PF a SF-36 VT od výchozí hodnoty do 12. až 28. týdne.

Klinická bezpečnost

Metaanalýza sdružených, posuzovaných kardiovaskulárních příhod

Metaanalýza posuzovaných závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE, zahrnují úmrtí ze všech příčin [ACM], infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu) a MACE + (zahrnující ACM, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu a hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris nebo městnavé srdeční selhání) byla v programu studie fáze 3 provedena na datech od 8 984 pacientů.

Výsledky MACE, MACE + a ACM jsou uvedeny pro tři datové soubory pomocí souhrnného poměru rizika (HR) a jeho 95% intervalu spolehlivosti (CI). Tyto tři datové soubory zahrnují:

- Souhrnný datový soubor placebem kontrolované korekce Hb u NDD pacientů [zahrnuje pacienty ve studiích OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) a ALPS (1517-CL-0608); viz tabulka 4]
- Souhrnný datový soubor ESA kontrolované korekce Hb u NDD a ID-DD pacientů [zahrnuje pacienty ve studiích DOLOMITES (1517-CL-0610) a HIMALAYAS (FGCL-4592-063) a ID DD pacienty ve studiích SIERRAS (FGCL- 4592-064) a ROCKIES (D5740C00002); viz tabulka 4]
- Souhrnný datový soubor ESA kontrolovaného přechodu z ESA u stabilních DD pacientů [zahrnuje pacienty ve studii PYRENEES (1517-CL-0613) a stabilní DD pacienty ve studiích ROCKIES (D5740C00002) a SIERRAS (FGCL-4592-064); viz tabulka 4]

MACE, MACE+ a ACM v souboru placebem kontrolované korekce Hb u pacientů s CKD nezávislých na dialýze

U NDD pacientů analýza pro údaje MACE, MACE+ a ACM analýz prováděných během léčby zahrnovala všechny údaje od zahájení hodnocené léčby až do konce sledování léčby, což je 28 dnů po poslední posledním podání. Analýzy prováděné během léčby používaly Coxův model nepřímého vážení pro pravděpodobnost necenzurovaných subjektů (metoda IPCW), jehož cílem je napravit rozdíly v době sledování mezi roxadustatem a placebem, včetně identifikovaných přispěvatelů ke zvýšenému riziku a předčasnému ukončení léčby, zejména výchozích hodnot determinant odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) a Hb a jejich hodnot v průběhu času. To, zda je u tohoto

modelu nějaké zbytkové zmatení, zůstává nejisté. HR pro analýzy při léčbě byly 1,26; 1,17 a 1,16 (viz tabulka 9). Analýzy ITT zahrnovaly veškeré údaje od zahájení hodnocené léčby až do konce sledování po léčbě. Analýza ITT byla zahrnuta pro ilustraci nepoměru v distribuci rizika ve prospěch placebo v analýze prováděné během léčby, avšak analýzy ITT obecně vykazují snížení přesnosti odhadu účinku léčby hodnoceným přípravkem a zkrácení těchto analýz ITT nelze zcela vyloučit, zvláště pokud byla záchranná léčba ESA zavedena po ukončení hodnocené léčby. HR byly 1,10; 1,07 resp. 1,08 s horními limity 95% CI 1,27; 1,21 resp. 1,26.

Tabulka 9. KV bezpečnost a úmrtnost v NDD souboru pacientů v placebem kontrolované korekci Hb

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884
Při léčbě						
Počet pacientů s příhodami (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (95% CI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Počet pacientů s příhodami (%)	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: úmrtnost ze všech příčin, ACM je složkou MACE/MACE+. CI: interval spolehlivosti, FAIR: následná upravená míra výskytu (počet pacientů s příhodou / 100 pacientoroků), HR: poměr rizik, ITT: záměr léčit, MACE: významná nežádoucí kardiovaskulární příhoda (smrt, nefatální infarkt myokardu a/nebo cévní mozková příhoda), MACE+: významná nežádoucí kardiovaskulární příhoda včetně hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris a/nebo městnavé srdeční selhání.

MACE, MACE+ a ACM v souboru ESA kontrolované korekce Hb u pacientů s CKD, kteří nejsou závislí na dialýze, a u incidenčních pacientů s CKD, kteří jsou závislí na dialýze

V nastavení korekce Hb u NDD a ID-DD pacientů byly základní charakteristiky a míry přerušení léčby srovnatelné mezi souhrnnými pacienty s roxadustatem a souhrnnými pacienty s ESA. Analýza pacientů pro údaje MACE, MACE+ a ACM pozorovaných při léčbě prokázala HR 0,79; 0,78 resp. 0,78 s horními limity 95% CI 1,02; 0,98 resp. 1,05 (viz tabulka 10). Analýzy při léčbě neprokazují u roxadustatu ve srovnání s ESA zvýšenou kardiovaskulární bezpečnost nebo riziko úmrtnosti u pacientů s CKD vyžadujících korekci Hb.

Tabulka 10. KV bezpečnost a úmrtí v souboru ESA kontrolované korekce Hb

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 083	ESA n = 1 059	Roxadustat n = 1 083	ESA n = 1 059	Roxadustat n = 1 083	ESA n = 1 059
Při léčbě						
Počet pacientů s příhodami (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
FAIR	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: úmrtnost ze všech příčin, ACM je složkou MACE/MACE+, CI: interval spolehlivosti, ESA: látka stimulující erytropoézu, HR: poměr rizik, IR: míra výskytu (počet pacientů s příhodou / 100 pacientoroků), MACE: významná nežádoucí kardiovaskulární příhoda (smrt, nefatální infarkt myokardu a/nebo cévní mozková příhoda), MACE+: významná nežádoucí kardiovaskulární příhoda včetně hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris a/nebo městnavé srdeční selhání.

MACE, MACE+ a ACM v souboru ESA kontrolovaného přechodu z ESA u stabilních pacientů s CKD závislých na dialýze

Výsledky analýzy u stabilních DD pacientů převedených z ESA pro MACE, MACE+ a ACM pozorované při léčbě vykázaly HR 1,18; 1,03 resp. 1,23, přičemž horní limit 95% CI pro HR byl 1,38; 1,19 resp. 1,49 (viz tabulka 11). Výsledky v tabulce 11 je třeba interpretovat s opatrností, protože u pacientů ve skupině s roxadustatem došlo na začátku studie k přechodu z ESA a dopad inherentního rizika při přechodu na jakoukoli novou léčbu vůči přetrvávající léčbě se stabilizovaným Hb může znehodnotit kvalitu pozorovaných výsledků, a proto jakékoli srovnání odhadů účinků léčby nelze určit spolehlivě.

Tabulka 11. KV bezpečnost a úmrtnost v ESA kontrolovaném ESA konverzním stabilním DD souboru

	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
Při léčbě						
Počet pacientů s příhodami (%)	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: úmrtnost ze všech příčin, ACM je složkou MACE/MACE+. CI: interval spolehlivosti, ESA: látka stimulující erytropoézu, HR: poměr rizik, IR: míra výskytu (počet pacientů s příhodou / 100 pacientoroků), MACE: významná nežádoucí kardiovaskulární příhoda (smrt, nefatální infarkt myokardu a/nebo cévní mozková příhoda), MACE+: významná nežádoucí kardiovaskulární příhoda včetně hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris a/nebo městnavé srdeční selhání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatická expozice roxadustatu (oblast pod křivkou plazmatické koncentrace přípravku v čase [AUC] a maximální plazmatické koncentrace [C_{max}]) je úměrná dávce v doporučeném rozmezí terapeutických dávek. Při dávkovacím režimu třikrát týdně jsou plazmatické koncentrace roxadustatu v ustáleném stavu dosaženy během jednoho týdne (3 dávky) s minimální akumulací. Farmakokinetika roxadustatu se v průběhu času nemění.

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) jsou obvykle dosaženy 2 hodiny po podání dávky nalačno. Podání roxadustatu s jídlem snižuje C_{max} o 25 %, avšak nezměnilo AUC ve srovnání se stavem nalačno. Z tohoto důvodu lze užívat roxadustat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Distribuce

Roxadustat se silně váže na bílkoviny v lidské plazmě (přibližně 99 %), převážně na albumin. Poměr krve proti plazmě u roxadustatu je 0,6. Zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu je 24 l.

Biotransformace

Na základě údajů *in vitro* je roxadustat substrátem pro enzymy CYP2C8 a UGT1A9 a také pro BCRP, OATP1B1, OAT1 a OAT3. Roxadustat není substrátem pro OATP1B3 nebo P-gp. Roxadustat je primárně metabolizován na hydroxy-roxadustat a roxadustat-O-glukuronid. Nezměněný roxadustat byl hlavní cirkulující složkou v lidské plazmě. Žádný detekovatelný metabolit v lidské plazmě netvořil více než 10 % celkové expozice materiálu souvisejícímu s léčivým přípravkem a nebyly pozorovány žádné specifické lidské metabolity.

Eliminace

Průměrný efektivní poločas ($t_{1/2}$) roxadustatu je u pacientů s CKD přibližně 15 hodin. Zdánlivá celková tělesná clearance (CL/F) roxadustatu je 1,1 l/h u nedialyzovaných pacientů s CKD a 1,4 l/h u dialyzovaných pacientů s CKD. Roxadustat a jeho metabolity nejsou významně odstraněny hemodialýzou.

Při označení radioaktivním izotopem byl roxadustat perorálně podáván zdravým subjektům, průměrná obnova radioaktivity byla 96 % (50 % ve stolici, 46 % v moči). Ve stolici bylo 28 % dávky vyloučeno jako nezměněný roxadustat. Méně než 2 % dávky bylo izolováno v moči jako nezměněný roxadustat.

Zvláštní populace

Vliv věku, pohlaví, tělesné hmotnosti a rasy

U dospělých pacientů s anémií způsobenou CKD nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice roxadustatu na základě věku (≥ 18), pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti, funkce ledvin (eGFR) nebo stavu dialýzy.

Hemodialýza

U pacientů s CKD závislých na dialýze nebyly pozorovány žádné výrazné rozdíly v hodnotách farmakokinetických parametrů, pokud byl roxadustat podáván 2 hodiny před hemodialýzou nebo 1 hodinu po ní. Dialýza je zanedbatelnou dráhou celkové clearance roxadustatu.

Porucha funkce jater

Po podání jednorázové dávky 100 mg roxadustatu byla průměrná AUC roxadustatu o 23 % vyšší a průměrná C_{max} o 16 % nižší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh – třída B) a normální funkcí ledvin ve srovnání s osobami s normální funkcí jater a ledvin. Subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh – třída B) a normální funkcí ledvin vykázaly zvýšení AUC_{inf} (+70 %) nenavázaného roxadustatu ve srovnání se zdravými subjekty.

Farmakokinetika roxadustatu u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh – třída C) nebyla studována.

Interakce lék–lék

Na základě údajů získaných *in vitro* je roxadustat inhibitorem CYP2C8, BCRP, OATP1B1 a OAT3 (viz bod 4.5). Souběžné podávání roxadustatu neovlivnilo farmakokinetiku rosiglitazonu (středně citlivý substrát CYP2C8). Roxadustat může být inhibitorem intestinálního, ale nikoli jaterního UGT1A1 a nevykazuje žádnou inhibici jiných enzymů CYP nebo transportérů ani indukci enzymů CYP v klinicky relevantních koncentracích. Neexistuje žádný klinicky významný účinek perorálního adsorpčního uhlí nebo omeprazolu na farmakokinetiku roxadustatu. Klopidoogrel nemá žádný účinek na expozici roxadustatu u pacientů s CKD.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podávání

Ve 26týdenní studii s přerušovanou opakovanou dávkou u potkanů Sprague-Dawley nebo Fisher vedlo podávání roxadustatu při přibližně 4- až 6násobku celkové AUC při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD) k histopatologickým nálezům, včetně valvulopatií aortálních a atrioventrikulárních chlopní (A-V). Tyto nálezy byly přítomny u přežívajících zvířat v době ukončení, stejně jako u umírajících zvířat ukončených dříve. Zjištění navíc nebyla plně reverzibilní, jelikož se vyskytovala také u zvířat na konci 30denního období zotavení.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u zdravých zvířat byla pozorována excesivní farmakologie vedoucí k nadměrné erytropoéze.

U potkanů byly zaznamenány hematologické změny, jako je pokles cirkulujících krevních trombocytů nebo prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas a protrombinový čas, od přibližně 2násobku celkové AUC při MRHD. Tromby byly zaznamenány v kostní dřeni (systémové expozice přibližně 7násobně vyšší než AUC při MRHD u potkanů), ledvinách (systémové expozice přibližně 5- až 6násobně vyšší než AUC při MRHD u potkanů), plicích (systémové expozice přibližně 8- až 2násobně vyšší než AUC při MRHD u potkanů resp. makaků jávských) a srdci (systémové expozice přibližně 4- až 6násobně vyšší než AUC při MRHD u potkanů).

Bezpečnost mozku

Ve 26týdenní studii s přerušovanou opakovanou dávkou u potkanů Sprague-Dawley vykazovalo jedno zvíře při přibližně 6násobku celkové AUC při MRHD histologický nález mozkové nekrózy a gliózy. U potkanů Fisher léčených po stejnou dobu byla mozková/hipokampální nekróza zaznamenána u celkem čtyř zvířat při přibližně 3- až 5násobku celkové AUC při MRHD.

U makaků jávských, kterým byl přerušovaně podáván roxadustat po dobu 22 nebo 52 týdnů, nedošlo k podobným nálezům při systémových expozicích až do přibližně dvojnásobku celkové AUC při MRHD.

Karcinogenita a mutagenita

Roxadustat byl negativní v Amesově testu mutagenity *in vitro*, testu chromozomové aberace *in vitro* v lidských lymfocytech periferní krve a testu mikronukleů *in vivo* u myši při 40násobku MRHD na základě ekvivalentní dávky pro člověka.

Ve studiích karcinogenity na myších a potkanech byl zvířatům podáván roxadustat v klinickém dávkovacím režimu 3krát týdně. Vzhledem k rychlé clearance roxadustatu u hlodavců nebyla systémová expozice po celou dobu podávání kontinuální. Možné karcinogenní účinky mimo cíl proto mohou být podhodnoceny.

Ve 2leté studii karcinogenity u myši bylo zaznamenáno významné zvýšení výskytu bronchoalveolárního karcinomu plic ve skupinách s nízkou a vysokou dávkou (systémové expozice přibližně 1násobek a přibližně 3násobek celkové AUC při MRHD). U samic ve skupině s vysokou dávkou bylo pozorováno významné zvýšení výskytu subkutánního fibrosarkomu (systémové expozice přibližně 3násobek celkové AUC při MRHD).

Ve 2leté studii karcinogenity u potkanů bylo při střední dávce zaznamenáno významné zvýšení výskytu adenomu mléčné žlázy (systémová expozice méně než 1násobek celkové AUC při MRHD). Nález však nesouvisel s dávkou a výskyt tohoto typu nádoru byl nižší při nejvyšší testované dávce (systémová expozice přibližně 2násobek celkové AUC při MRHD), a proto nebyl považován za související s předmětem zkoumání.

Podobné nálezy ze studií karcinogenity u myši a potkanů nebyly v klinických studiích pozorovány.

Reprodukční a vývojová toxicita

Roxadustat neměl žádný účinek na páření nebo plodnost u léčených samců či samic potkanů při zhruba 4násobné expozici pro člověka při MRHD. U NOAEL však u samců potkanů došlo ke snížení hmotnosti nadvarlete a semenných váčků (s tekutinou) bez účinků na samčí plodnost. Hodnota NOEL pro nálezy u samčích reprodukčních orgánů byla 1,6násobkem MRHD. U samic potkanů došlo při této úrovni dávky ke zvýšení počtu neživotaschopných embryí a postimplantačních ztrát ve srovnání s kontrolními zvířaty.

Výsledky studií reprodukční a vývojové toxicity na potkanech a králících prokázaly snížení průměrné tělesné hmotnosti plodu nebo mláďete, průměrné zvýšení hmotnosti placenty, potraty a úmrtnost mláďat.

Březí samice potkana Sprague-Dawley, kterým byl podáván roxadustat denně od implantace až do uzavěru tvrdého patra (dny gravidity 7–17), vykazovaly sníženou tělesnou hmotnost plodu a zvýšenou kosterní alteraci při přibližně 6násobku celkové AUC při MRHD. Roxadustat neměl žádný účinek na postimplantační přežití plodu.

Roxadustat byl podáván březím samicím novozélandského králíka denně od 7. dne do 19. dne gestace a císařský řez byl prováděn 29. den gestace. Podávání roxadustatu při systémových expozicích až do přibližně 3násobku celkové AUC při MRHD neprokázalo žádné embryofetální nálezy. Došlo však k potratu jedné samice králíka při přibližně 1násobku celkové AUC při MRHD a dvě samice králíka potratily při přibližně 3násobku celkové AUC při MRHD. Samice, které potratily, vykazovaly hubený fyzický stav.

Ve studii perinatálního/postnatálního vývoje u potkanů Sprague-Dawley byl březím samicím podáván roxadustat denně od 7. dne gestace do 20. dne laktace. Během laktačního období vykazovala mláďata samic, kterým byl podáván roxadustat v přibližně 2násobku celkové C_{max} při MRHD, vysokou mortalitu během období před odstavením a při odstavení byla utracena. Mláďata samic, kterým byl podáván roxadustat v dávkách, které vedly k systémovým expozicím přibližně 3násobku expozice pro člověka při MRHD, vykazovala významné snížení období přežití 21 dnů po narození (laktační index) ve srovnání s mláďaty z kontrolních vrhů.

V cross-fosteringové studii byly nejvýraznější účinky na životaschopnost mláďat zaznamenány u mláďat vystavených roxadustatu pouze po narození, přičemž životaschopnost mláďat vystavených roxadustatu před narozením byla nižší než u mláďat nevystavených roxadustatu.

V rámci cross-fosteringové studie, ve které byla mláďata neexponovaných potkanů křížově chována samicemi, kterým byl podáván roxadustat (lidská ekvivalentní dávka přibližně 2násobek MRHD), byla zjištěna přítomnost roxadustatu v plazmě mláďat, což naznačuje přenos přípravku mlékem. Mléko od těchto samic obsahovalo roxadustat. Mláďata, která byla vystavena mléku obsahujícímu roxadustat, vykazovala nižší míru přežití (85,1 %) oproti mláďatům samic, kterým nebyl podáván roxadustat, kojenným samicemi, kterým nebyl podáván roxadustat (míra přežití 98,5 %). Průměrná hmotnost přežívajících mláďat vystavených roxadustatu během období laktace byla také nižší než u kontrolních mláďat (žádná expozice *in utero* – žádná expozice mléku).

Kardiovaskulární bezpečnost

Farmakologická studie kardiovaskulární bezpečnosti prokázala zvýšení srdeční frekvence po jednorázovém podání roxadustatu 100 mg/kg opicím. Nebyl žádný vliv na hERG nebo EKG. Další bezpečnostní farmakologické studie na potkanech ukázaly, že roxadustat snížil celkovou periferní rezistenci následovanou reflexním zvýšením srdeční frekvence při přibližně 6násobku expozice při MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktózy
mikrokrytalická celulóza (E 460 (i))
sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
povidon (E 1201)
magnesium-stearát (E 470b)

Potah tablety

polyvinylalkohol (E 1203)
mastek (E 553b)
makrogol (E 1521)
hlinitý lak červeně Allura AC (E 129)
oxid titaničitý (E 171)
sójový lecitin (E 322)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/hliníkové perforované jednodávkové blistry v krabičce obsahující 12 × 1 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.srpna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>