

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Evrenzo 20 mg filmomhulde tabletten
Evrenzo 50 mg filmomhulde tabletten
Evrenzo 70 mg filmomhulde tabletten
Evrenzo 100 mg filmomhulde tabletten
Evrenzo 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Evrenzo 20 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 20 mg roxadustat.

Evrenzo 50 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 50 mg roxadustat.

Evrenzo 70 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 70 mg roxadustat.

Evrenzo 100 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 100 mg roxadustat.

Evrenzo 150 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 150 mg roxadustat.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 20 mg bevat 40,5 mg lactose, 0,9 mg allurarood AC aluminiumlak en 0,21 mg sojalecithine.

Elke filmomhulde tablet van 50 mg bevat 101,2 mg lactose, 1,7 mg allurarood AC aluminiumlak en 0,39 mg sojalecithine.

Elke filmomhulde tablet van 70 mg bevat 141,6 mg lactose, 2,1 mg allurarood AC aluminiumlak en 0,47 mg sojalecithine.

Elke filmomhulde tablet van 100 mg bevat 202,4 mg lactose, 2,8 mg allurarood AC aluminiumlak en 0,63 mg sojalecithine.

Elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat 303,5 mg lactose, 3,7 mg allurarood AC aluminiumlak en 0,84 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (tabletten).

Evrenzo 20 mg tabletten

Rode, ovale tabletten (ongeveer 8 mm × 4 mm) met aan één kant '20' weergegeven.

Evrenzo 50 mg tabletten

Rode, ovale tabletten (ongeveer 11 mm × 6 mm) met aan één kant '50' weergegeven.

Evrenzo 70 mg tabletten

Rode, ronde tabletten (ongeveer 9 mm) met aan één kant '70' weergegeven.

Evrenzo 100 mg tabletten

Rode, ovale tabletten (ongeveer 14 mm × 7 mm) met aan één kant '100' weergegeven.

Evrenzo 150 mg tabletten

Rode, amandelvormige tabletten (ongeveer 14 mm × 9 mm) met aan één kant '150' weergegeven.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Evrenzo is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische anemie gerelateerd aan een chronische nierschade, CNS (*chronic kidney disease*, CKD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met roxadustat dient te worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van anemie. Alle andere oorzaken van anemie dienen te worden geëvalueerd voordat wordt begonnen met de therapie met Evrenzo en wanneer wordt besloten om de dosis te verhogen.

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren op basis van leeftijd, geslacht en algemene ziektelast; er is een evaluatie van een arts nodig van het klinische verloop en de toestand van de individuele patiënt. Naast de aanwezigheid van symptomen van anemie kunnen criteria als de snelheid van afname van hemoglobine (Hb), een eerdere respons op ijzertherapie, en het risico dat een transfusie van rode bloedcellen (RBC) nodig is, relevant zijn in de evaluatie van het klinische verloop en de toestand van de individuele patiënt.

Dosering

De aangewezen dosis roxadustat moet driemaal per week oraal worden ingenomen, en niet op opeenvolgende dagen.

De dosis moet per persoon worden vastgesteld om een Hb-streefwaarde van 10 tot 12 g/dl te bereiken en te handhaven, zoals hieronder beschreven.

Als er na 24 weken therapie geen klinisch betekenisvolle stijging in de Hb-waarde wordt bereikt mag de behandeling met roxadustat niet worden voortgezet. Alternatieve oorzaken voor een inadequate respons moeten worden gezocht en behandeld alvorens opnieuw te starten met Evrenzo.

Aanvangsdosering bij het instellen van de behandeling

Voordat met de behandeling wordt begonnen, moet voor voldoende ijzervoorraad worden gezorgd.

Patiënten die momenteel niet worden behandeld met een erytropoëse-stimulerend middel (erythropoiesis-stimulating agent, ESA)

Voor patiënten die met de behandeling van anemie beginnen en nog niet met een ESA zijn behandeld, is de aanbevolen aanvangsdosering roxadustat 70 mg driemaal per week bij patiënten die minder dan 100 kg wegen, en 100 mg driemaal per week bij patiënten die 100 kg of meer wegen.

Patiënten die overstappen van een ESA

Patiënten die momenteel met een ESA worden behandeld, kunnen worden overgezet op roxadustat. Conversie van dialysepatiënten die verder stabiel zijn op behandeling met een ESA dient echter alleen te worden overwogen wanneer er een geldige klinische reden is (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Conversie van niet-dialysepatiënten die verder stabiel zijn op behandeling met een ESA is niet onderzocht. Een beslissing om deze patiënten met roxadustat te behandelen, moet worden gebaseerd op een afweging van de baten en risico's voor de individuele patiënt.

De aanbevolen aanvangsdosering van roxadustat is gebaseerd op de gemiddelde voorgeschreven ESA-dosering in de 4 weken voor de conversie (zie tabel 1). De eerste dosis roxadustat dient in de plaats te komen van de eerstvolgende geplande dosis van de huidige ESA.

Tabel 1. Aanvangsdoseringen van driemaal per week in te nemen roxadustat bij patiënten die overstappen van een ESA

Intraveneuze of subcutane dosering darbepoëtine alfa (microgram/week)	Intraveneuze of subcutane dosering epoëtine (IE/week)	Intraveneuze of subcutane dosering methoxypolyethyleenglycol-epoëtine bèta (microgram/maand)	Dosering roxadustat (milligram driemaal per week)
Minder dan 25	Minder dan 5 000	Minder dan 80	70
25 tot 40	5 000 tot en met 8 000	80 tot en met 120	100
40 tot en met 80	Meer dan 8 000 tot en met 16 000	Meer dan 120 tot en met 200	150
Meer dan 80	Meer dan 16 000	Meer dan 200	200

ESA: erythropoëse-stimulerend middel

Doseringsaanpassing en Hb-controle

De geïndividualiseerde onderhoudsdosering varieert van 20 mg tot 400 mg driemaal per week (zie rubriek *Maximale aanbevolen dosering*). Het Hb-gehalte dient elke twee weken te worden gecontroleerd totdat het gewenste Hb-gehalte van 10 tot 12 g/dl is bereikt en gestabiliseerd, en daarna elke 4 weken, of zoals klinisch aangewezen.

De dosering roxadustat kan 4 weken na het begin van de behandeling ten opzichte van de aanvangsdosering stapsgewijs omhoog of omlaag worden aangepast, en elke 4 weken daarna, tenzij het Hb-gehalte met meer dan 2 g/dl toeneemt. In dat geval dient de dosering onmiddellijk met één stap te worden verlaagd. Houd bij het aanpassen van de dosering roxadustat rekening met het huidige Hb-gehalte en de recente snelheid van de wijziging van het Hb-gehalte over de afgelopen 4 weken, en volg de stappen voor doseringsaanpassing volgens het algoritme voor doseringsaanpassing dat is beschreven in tabel 2.

De stapsgewijze doseringsaanpassingen omhoog of omlaag dienen de reeks van de beschikbare doses te volgen:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (alleen voor patiënten met CNS die dialyse ondergaan).

Tabel 2. Regels voor doseringsaanpassing

Verandering in Hb over de voorgaande 4 weken ¹	Huidig Hb-gehalte (g/dl):			
	Lager dan 10,5	10,5 tot 11,9	12,0 tot 12,9	13,0 of hoger
Verandering in waarde van meer dan +1,0 g/dl	Geen verandering	Verlaag dosering met één stap	Verlaag dosering met één stap	Onderbreek toediening, controleer Hb-gehalte
Verandering in waarde tussen -1,0 en +1,0 g/dl	Verhoog dosering met één stap	Geen verandering	Verlaag dosering met één stap	en hervat toediening wanneer Hb lager is dan 12,0 g/dl, met

Verandering in Hb over de voorgaande 4 weken ¹	Huidig Hb-gehalte (g/dl):			
	Lager dan 10,5	10,5 tot 11,9	12,0 tot 12,9	13,0 of hoger
Verandering in waarde van minder dan -1,0 g/dl	Verhoog dosering met één stap	Verhoog dosering met één stap	Geen verandering	een dosering die met twee stappen is verlaagd

De dosering roxadustat mag niet vaker dan eens per 4 weken worden aangepast, tenzij het Hb-gehalte op enig moment binnen een periode van 4 weken met meer dan 2 g/dl toeneemt. In dat geval dient de dosering onmiddellijk met één stap te worden verlaagd.

¹Verandering in hemoglobine (Hb) over de voorgaande 4 weken = (huidige Hb-waarde) – (vorige Hb-waarde, 4 weken geleden bepaald).

Indien een extra dosisverlaging vereist is voor een patiënt die al de laagste dosering krijgt (20 mg driemaal per week), verlaag de dosis van 20 mg dan niet door de tablet te breken, maar verlaag de doseringsfrequentie naar tweemaal per week. Indien een verdere verlaging van de dosis nodig is, kan de doseringsfrequentie verder worden verlaagd naar eenmaal per week.

Onderhoudsdosering

Na stabilisering op streefniveau van Hb-gehalte tussen 10 en 12 g/dl moet het Hb-gehalte nog steeds regelmatig worden gecontroleerd en moeten de regels voor doseringsaanpassing nog steeds worden gevolgd (zie tabel 2).

Patiënten die met dialyse beginnen tijdens hun behandeling met roxadustat

Er is geen specifieke doseringsaanpassing vereist voor patiënten met CNS die met dialyse starten terwijl zij met roxadustat worden behandeld. De normale regels voor doseringsaanpassing (zie tabel 2) moeten worden gevolgd.

Gelijktijdige roxadustatbehandeling met inductoren of remmers

Wanneer gelijktijdige behandeling met sterke remmers (bijv. gemfibrozil) of inductoren (bijv. rifampicine) van CYP2C8, of remmers (bijv. probenecide) van UGT1A9 wordt ingesteld of stopgezet: het Hb-gehalte moet routinematig worden gecontroleerd en de regels voor doseringsaanpassing moeten worden gevolgd (zie tabel 2; zie ook rubriek 4.5 en 5.2).

Maximale aanbevolen dosering

Patiënten die geen dialyse ondergaan, mogen niet meer krijgen dan een roxadustatdosering van 3 mg/kg lichaamsgewicht of 300 mg driemaal per week, afhankelijk van welke lager is.

Patiënten die wel dialyse ondergaan, mogen niet meer krijgen dan een roxadustatdosering van 3 mg/kg lichaamsgewicht of 400 mg driemaal per week, welke lager is.

Gemiste dosis

Indien een dosis is gemist en het meer dan 1 dag duurt tot de volgende geplande dosis, moet de gemiste dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. Indien het één dag of korter duurt tot de volgende geplande dosis, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis worden ingenomen op de volgende geplande dag. In beide gevallen dient het gewone doseringsschema daarna te worden hervat.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van het aanvangsdoseringniveau nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van roxadustat aan patiënten met een matige leverfunctiestoornis. De aanvangsdosering moet met de helft worden verlaagd of verlaagd tot het doseringsniveau dat het dichtst ligt bij de helft van de aanvangsdosering wanneer een behandeling wordt ingesteld bij patiënten met een matige leverfunctie (Child-Pugh-klasse B). Evrenzo wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn geëvalueerd bij deze populatie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van roxadustat bij kinderen in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Evrenzo filmomhulde tabletten dienen oraal met of zonder voedsel te worden ingenomen. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt en niet gekauwd, gebroken of fijn gemaakt vanwege het gebrek aan klinische gegevens onder deze omstandigheden, en om de lichtgevoelige tabletkern tegen fotodegradatie te beschermen.

De tabletten dienen te worden ingenomen ten minste 1 uur na toediening van fosfaatbinders (behalve lanthanum) of andere geneesmiddelen die multivalente kationen, zoals calcium, ijzer, magnesium of aluminium bevatten (zie rubriek 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Evrenzo is gecontra-indiceerd in de volgende omstandigheden:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, pinda, soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculair en mortaliteitsrisico

Over het algemeen werd het cardiovasculaire en mortaliteitsrisico voor behandeling met roxadustat vergelijkbaar geacht met het cardiovasculaire en mortaliteitsrisico voor therapie met een ESA, gebaseerd op gegevens afkomstig van een directe vergelijking van beide therapieën (zie rubriek 5.1). Aangezien dit risico voor patiënten met anemie bij CNS die geen dialyse ondergaan, niet met voldoende betrouwbaarheid kon worden geschat ten opzichte van placebo, moet de beslissing om deze patiënten met roxadustat te behandelen, worden gebaseerd op vergelijkbare overwegingen die zouden worden gemaakt voor een behandeling met een ESA. Verder zijn verscheidene medebepalende factoren gevonden waardoor dit risico kan ontstaan, waaronder niet reageren op de behandeling en conversie van stabiele, met een ESA behandelde dialysepatiënten (zie rubriek 4.2 en 5.1). In het geval van niet reageren dient de behandeling met roxadustat niet langer te worden voortgezet dan tot 24 weken na aanvang van de behandeling (zie rubriek 4.2). Conversie van dialysepatiënten die verder stabiel zijn op behandeling met een ESA dient alleen te worden overwogen wanneer er een geldige klinische reden is (zie rubriek 4.2). Voor stabiele, met een ESA behandelde patiënten met anemie bij CNS die geen dialyse ondergaan, kon dit risico niet worden geschat, aangezien deze patiënten niet zijn onderzocht. Een beslissing om deze patiënten met roxadustat te behandelen, dient te worden gebaseerd op een afweging van de baten en risico's voor de individuele patiënt.

Trombotische vasculaire voorvallen

Het gerapporteerde risico op trombotische vasculaire voorvallen (*thrombotic vascular events*, TVE's) dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen de voordelen van behandeling met roxadustat, in het bijzonder bij patiënten met al bestaande risicofactoren voor TVE, waaronder overgewicht en een voorgeschiedenis van TVE's (bijv. diep veneuze trombose [DVT] en longembolie). Bij de patiënten in klinische onderzoeken kwam DVT vaak en longembolie soms voor. De meeste voorvallen van DVT en longembolie waren ernstig.

Bij patiënten met CNS die dialyse ondergingen in klinische onderzoeken, kwam zeer vaak trombose van de vaattoegang (*vascular access thrombosis*, VAT) voor (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met CNS die dialyse ondergingen, waren de percentages VAT bij met roxadustat behandelde patiënten het hoogst in de eerste 12 weken na het instellen van de behandeling, bij Hb-waarden hoger dan 12 g/dl en in situaties waarin het Hb in 4 weken met meer dan 2 g/dl toenam. Het wordt aanbevolen om het Hb-gehalte te controleren en de dosering aan te passen volgens de regels voor doseringsaanpassing (zie tabel 2) om Hb-gehalten hoger dan 12 g/dl en een stijging van het Hb met meer dan 2 g/dl in 4 weken te vermijden.

Patiënten met klachten en symptomen van TVE's dienen onmiddellijk te worden beoordeeld en behandeld volgens de zorgstandaard. De beslissing om de behandeling te onderbreken of stop te zetten dient te worden gebaseerd op een afweging van de baten en risico's voor de individuele patiënt.

Insulten

Insulten kwamen vaak voor bij de patiënten in klinische onderzoeken die roxadustat kregen (zie rubriek 4.8). Roxadustat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van insulten (convulsies of aanvallen), epilepsie of medische aandoeningen die in verband worden gebracht met een predispositie voor insultactiviteit, zoals infecties van het centraal zenuwstelsel (CZS-infecties). De beslissing om de behandeling te onderbreken of te stoppen dient te worden gebaseerd op een afweging van de baten en risico's voor de individuele patiënt.

Ernstige infecties

De vaakst gerapporteerde ernstige infecties waren pneumonie en urineweginfecties. Patiënten met klachten en symptomen van een infectie dienen onmiddellijk te worden beoordeeld en behandeld volgens de zorgstandaard.

Sepsis

Sepsis was een van de vaakst gerapporteerde ernstige infecties en omvatte fatale voorvallen. Patiënten met klachten en symptomen van sepsis (bijv. een infectie die zich door het lichaam verspreidt met lage bloeddruk en de potentie tot orgaanfalen) dienen onmiddellijk te worden beoordeeld en behandeld volgens de zorgstandaard.

Onvoldoende respons op de therapie

Een onvoldoende respons op de therapie met roxadustat moet een aanleiding zijn om te zoeken naar de factoren die dit veroorzaken. Een tekort aan bepaalde voedingsstoffen dient te worden gecorrigeerd. Intercurrente infecties, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumtoxiciteit, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons ook in gevaar brengen. Een reticulocytentelling moet in overweging worden genomen als onderdeel van de evaluatie. Indien typische oorzaken van niet reageren op de therapie zijn uitgesloten, en de patiënt reticulocytopenie heeft, moet een onderzoek van het beenmerg worden overwogen. In afwezigheid van een aanwijsbare oorzaak voor een onvoldoende respons op de therapie, dient Evrenzo niet te worden voortgezet na 24 weken therapie.

Leverfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden wanneer roxadustat wordt voorgeschreven aan patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Evrenzo wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 5.2).

Zwangerschap en anticonceptie

Roxadustat mag niet worden gestart bij vrouwen die voornemens zijn zwanger te worden, tijdens de zwangerschap of wanneer de diagnose anemie bij CNS tijdens de zwangerschap wordt gesteld. In dergelijke gevallen dient een alternatieve behandeling te worden gestart, indien van toepassing. Indien zwangerschap optreedt terwijl roxadustat wordt toegediend, dient de behandeling te worden stopgezet en een alternatieve behandeling te worden gestart, indien van toepassing. Vrouwen die zwanger

kunnen worden, dienen tijdens de behandeling en gedurende ten minste één week na de laatste dosis Evrenzo zeer doeltreffende anticonceptie te gebruiken (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Verkeerd gebruik

Verkeerd gebruik kan leiden tot een overmatige verhoging in packed-cell volume. Dit kan in verband worden gebracht met levensbedreigende complicaties van het cardiovasculaire systeem.

Hulpstoffen

Evrenzo bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Evrenzo bevat allurarood AC aluminiumlak (zie rubriek 6.1), wat allergische reacties kan veroorzaken.

Evrenzo bevat sporen van sojalecithine. Patiënten die allergisch zijn voor pinda of soja, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op roxadustat

Fosfaatbinders en andere producten die multivalente kationen bevatten

Door gelijktijdige toediening van roxadustat met fosfaatbinder sevelameercarbonaat of calciumacetaat bij gezonde proefpersonen daalde de AUC van roxadustat met respectievelijk 67% en 46% en de C_{max} met respectievelijk 66% en 52%. Roxadustat kan een chelaat vormen met multivalente kationen, zoals in fosfaatbinders of andere producten die calcium, ijzer, magnesium of aluminium bevatten. Gespreide toediening van fosfaatbinders (met tussenpozen van ten minste 1 uur) had geen klinisch significant effect op de blootstelling aan roxadustat bij patiënten met CNS. Roxadustat dient te worden ingenomen ten minste 1 uur na toediening van fosfaatbinders of andere geneesmiddelen of supplementen die multivalente kationen bevatten (zie rubriek 4.2). Deze beperking geldt niet voor lanthanumcarbonaat, aangezien de gelijktijdige toediening van roxadustat met lanthanumcarbonaat niet resulteerde in een klinisch betekenisvolle verandering in de plasmablootstelling aan roxadustat.

Stoffen die de werking van CYP2C8 of UGT1A9 wijzigen

Roxadustat is een substraat van CYP2C8 en UGT1A9. Door gelijktijdige toediening van roxadustat met gemfibrozil (CYP2C8- en OATP1B1-remmer) of probenecide (UGT- en OAT1/OAT3-remmer) aan gezonde proefpersonen werd de AUC van roxadustat 2,3 keer en de C_{max} 1,4 keer zo hoog. Controleer het Hb-gehalte wanneer gelijktijdige behandeling met gemfibrozil, probenecide, andere sterke remmers of inductoren van CYP2C8, of andere sterke remmers van UGT1A9 wordt ingesteld of stopgezet. Pas de dosering van roxadustat aan volgens de regels voor doseringsaanpassing (zie tabel 2) op basis van de Hb-controle.

Effecten van roxadustat op andere geneesmiddelen

Substraten van OATP1B1 of BCRP

Roxadustat is een remmer van BCRP en OATP1B1. Deze transporteiwitten spelen een belangrijke rol in de opname en efflux van statines in de darmen en de lever. Bij gelijktijdige toediening van 200 mg roxadustat met simvastatine aan gezonde proefpersonen werden de AUC en C_{max} van simvastatine respectievelijk 1,8 en 1,9 keer zo hoog, en werden de AUC en C_{max} van simvastatinezuur (de actieve metabooliet van simvastatine) respectievelijk 1,9 en 2,8 keer zo hoog. De concentratie van simvastatine en simvastatinezuur nam ook toe wanneer simvastatine 2 uur vóór of 4 of 10 uur na roxadustat werd toegediend. Bij gelijktijdige toediening van 200 mg roxadustat met rosuvastatine werden de AUC en C_{max} van rosuvastatine respectievelijk 2,9 en 4,5 keer zo hoog. Bij gelijktijdige toediening van 200 mg roxadustat met atorvastatine werden de AUC en C_{max} van atorvastatine respectievelijk 2,0 en 1,3 keer zo hoog.

Interacties zijn ook te verwachten met andere statines. Houd bij gelijktijdige toediening met roxadustat rekening met deze interactie, controleer of er bijwerkingen optreden die gepaard gaan met statines en of het nodig is de statinedosering te verlagen. Raadpleeg de voorschrijfinformatie van de statine bij het bepalen van de juiste statinedosering voor individuele patiënten.

Roxadustat kan de plasmablootstelling aan andere geneesmiddelen die substraten zijn van BCRP of OATP1B1, verhogen. Controleer op mogelijke bijwerkingen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen en pas de dosering overeenkomstig aan.

Roxadustat en ESA's

Het wordt niet aanbevolen om de toediening van roxadustat en ESA's te combineren, aangezien de combinatie niet is onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap, vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptie

Er zijn geen gegevens over het gebruik van roxadustat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Roxadustat is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Roxadustat wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Indien zwangerschap optreedt terwijl Evrenzo wordt toegediend, dient de behandeling te worden stopgezet en te worden overgestapt op een alternatieve behandeling, indien van toepassing (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of roxadustat/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat roxadustat in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Evrenzo is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek waren er geen effecten van roxadustat op de vruchtbaarheid van mannetjes en vrouwtjes. Er werden echter veranderingen waargenomen in de voortplantingsorganen van mannetjesratten. De mogelijke effecten van roxadustat op de mannelijke vruchtbaarheid bij de mens zijn momenteel niet bekend. Bij een dosering die toxisch was voor het moederdier, werd een toename van embryoverlies waargenomen (zie rubriek 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste één week na de laatste dosis Evrenzo.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Roxadustat heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Insulten zijn gemeld tijdens de behandeling met Evrenzo (zie rubriek 4.4.). Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het autorijden of het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Evrenzo werd geëvalueerd bij 3 542 niet-dialyseafhankelijke (*non-dialysis dependent*, NDD) en 3 353 dialyseafhankelijke (*dialysis dependent*, DD) patiënten met anemie en CNS die ten minste één dosis roxadustat hebben ontvangen.

De vaakst voorkomende ($\geq 10\%$) bijwerkingen die verband houden met roxadustat, zijn hypertensie (13,9%), trombose van de vaattoegang (12,8%), diarree (11,8%), perifeer oedeem (11,7%), hyperkaliëmie (10,9%) en nausea (10,2%).

De vaakst voorkomende ($\geq 1\%$) ernstige bijwerkingen die verband houden met roxadustat, waren sepsis (3,4%), hyperkaliëmie (2,5%), hypertensie (1,4%) en diep veneuze trombose (1,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die werden gezien tijdens klinische onderzoeken, worden in deze rubriek per frequentie categorie aangegeven.

De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Frequentie categorie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Sepsis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hyperkaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Insulten, hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie, trombose van de vaattoegang (VAT) ¹
	Vaak	Diep veneuze trombose (DVT)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea, diarree
	Vaak	Constipatie, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend ²	Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis (DEG)
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hyperbilirubinemie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Longembolie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Perifeer oedeem

¹Deze bijwerking wordt in verband gebracht met patiënten met CNS die dialyse ondergingen, terwijl zij roxadustat kregen.

²Gebaseerd op postmarketingervaring wereldwijd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Trombotische vasculaire voorvallen

Bij patiënten die CNS hebben en geen dialyse ondergaan, kwamen voorvallen van DVT soms voor: ze kwamen voor bij 1,0% (0,6 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, en bij 0,2% (0,2 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de placebogroep. Bij patiënten die CNS hebben en wel dialyse ondergaan, kwamen voorvallen van DVT voor bij 1,3% (0,8 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, en bij 0,3% (0,1 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de ESA-groep (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die CNS hebben en geen dialyse ondergaan, werd longembolie waargenomen bij 0,4% (0,2 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, vergeleken met 0,2% (0,1 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de placebogroep. Bij patiënten die CNS hebben en wel dialyse ondergaan, werd longembolie waargenomen bij 0,6% (0,3 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, vergeleken met 0,5% (0,3 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de ESA-groep (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die CNS hebben en dialyse ondergaan, werd trombose van de vaattoegang waargenomen bij 12,8% (7,6 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, vergeleken met 10,2% (5,4 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de ESA-groep (zie rubriek 4.4).

Insulten

Bij patiënten die CNS hebben en geen dialyse ondergaan, kwamen insulten voor bij 1,1% (0,6 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, en bij 0,2% (0,2 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de placebogroep (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die CNS hebben en wel dialyse ondergaan, kwamen insulten voor bij 2,0% (1,2 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, en bij 1,6% (0,8 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de ESA-groep (zie rubriek 4.4).

Sepsis

Bij patiënten die CNS hebben en geen dialyse ondergaan, werd sepsis waargenomen bij 2,1% (1,3 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, vergeleken met 0,4% (0,3 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de placebogroep. Bij patiënten die wel dialyse ondergaan, werd sepsis waargenomen bij 3,4% (2,0 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, vergeleken met 3,4% (1,8 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de ESA-groep (zie rubriek 4.4).

Huidreacties

Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, onderdeel van ernstige huidreacties (SCAR), is gerapporteerd gedurende postmarketing-surveillance en is in verband gebracht met roxadustat behandeling (frequentie niet bekend).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Enkelvoudige suprathérapeutische doseringen van roxadustat 5 mg/kg (tot 510 mg) bij gezonde proefpersonen werden in verband gebracht met een voorbijgaande verhoging van de hartfrequentie, een toegenomen frequentie van lichte tot matige skeletspierstelselpijn, hoofdpijnen, sinustachycardie, en minder vaak, een lage bloeddruk. Al deze bevindingen waren niet ernstig. Door een overdosering van roxadustat kan het Hb-gehalte stijgen tot boven het gewenste niveau (10 - 12 g/dl). Dit moet worden behandeld met stopzetting of een verlaging van de dosering roxadustat (zie rubriek 4.2) en zorgvuldige controle en behandeling, zoals klinisch aangewezen. Roxadustat en de metabolieten ervan worden niet substantieel verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antianemische preparaten, overige antianemische preparaten, ATC-code: B03XA05.

Werkingsmechanisme

Roxadustat is een hypoxie-induceerbare factor prolylhydroxylaseremmer (HIF-PHI). De activiteit van HIF-PH-enzymen controleert de intracellulaire concentraties van HIF, een transcriptiefactor die de expressie van bij erythropoëse betrokken genen reguleert. Activering van de HIF-route is belangrijk in de aanpassingsrespons op hypoxie om de productie van rode bloedcellen te verhogen. Door de reversibele remming van HIF-PH stimuleert roxadustat een gecoördineerde erythropoëtische respons, waaronder de stijging van plasma-endogene erythropoëtinegehalten (EPO), regulering van ijzertransporteiwitten en daling van hepcidine (een ijzerregulerend eiwit dat toeneemt tijdens ontsteking bij CNS). Dit leidt tot een verbeterde biologische beschikbaarheid van ijzer, een verhoogde Hb-productie en een verhoging van de rode celmassa.

Farmacodynamische effecten

Effecten op QTc en hartfrequentie

Een gedegen QT-onderzoek (*thorough QT*, TQT) uitgevoerd bij gezonde proefpersonen met roxadustat in een enkelvoudige therapeutische dosering van 2,75 mg/kg en een enkelvoudige supratherapeutische dosering van 5 mg/kg (tot 510 mg) toonde geen verlenging van het QTc-interval aan. Hetzelfde TQT-onderzoek toonde een placebogecorrigeerde stijging van de hartfrequentie aan van maximaal 9 tot 10 bpm 8 tot 12 uur na de dosis voor de dosering van 2,75 mg/kg en 15 tot 18 bpm 6 tot 12 uur na de dosis voor de dosering van 5 mg/kg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ontwikkelingsprogramma bij anemie met CNS

De werkzaamheid en veiligheid van roxadustat werden gedurende ten minste 52 weken geëvalueerd in een wereldwijd uitgevoerd fase III-programma, bestaande uit 8 multicentrische en gerandomiseerde onderzoeken bij niet-dialyseafhankelijke (NDD) en dialyseafhankelijke (DD) patiënten die CNS hadden met anemie (zie tabel 4).

Drie onderzoeken bij NDD-patiënten met stadium 3-5 CNS waren dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) en één onderzoek was open-label ESA-gecontroleerd (DOLOMITES, 1517-CL-0610) met darbepoëtine alfa als comparator. In alle NDD-onderzoeken werden de werkzaamheid en veiligheid bij niet met ESA behandelde patiënten beoordeeld door het Hb te corrigeren en daarna te handhaven in het doelbereik van 10 tot 12 g/dl (Hb-correctiesetting).

In vier open-label ESA-gecontroleerde DD-onderzoeken (controle: epoëtine alfa en/of darbepoëtine alfa) bij patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergingen, werden de werkzaamheid en veiligheid in verschillende settings beoordeeld:

- in een Hb-correctiesetting (HIMALAYAS, FGCL-4592-063);
- in een ESA-conversiesetting, waarbij patiënten overstapten van behandeling met een ESA om het Hb te handhaven in het doelbereik (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064);
- of een combinatie van de Hb-correctie- en ESA-conversiebenadering (ROCKIES, D5740C00002).

Patiënten in de NDD-onderzoeken hadden CNS-stadium 3 tot 5 en ondergingen geen dialyse. Alle patiënten hadden een gemiddeld Hb \leq 10,0 g/dl, behalve patiënten in het DOLOMITES-onderzoek (1517-CL-0610), waar een gemiddeld Hb \leq 10,5 g/dl was toegestaan. Het ferritinegehalte moest \geq 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), \geq 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) of \geq 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610) bedragen. Behalve degenen in het onderzoek (OLYMPUS, D5740C00001), waar ESA-behandeling tot 6 weken vóór de randomisatie was toegestaan, mochten patiënten geen enkele ESA-behandeling hebben gekregen binnen 12 weken voor randomisatie.

Patiënten in de DD-onderzoeken moesten dialyse krijgen: stabiele DD voor patiënten in het PYRENEES-onderzoek (1517-CL-0613), wat werd gedefinieerd als dialyse gedurende meer dan 4 maanden; of incidente DD voor patiënten in het HIMALAYAS-onderzoek (FGCL-4592-063),

wat werd gedefinieerd als dialyse ≥ 2 weken gedurende ≤ 4 maanden. In het SIERRAS- (FGCL-4592-064) en ROCKIES-onderzoek (D5740C00002) waren zowel stabiele (ongeveer 80% tot 90%) als incidente (ongeveer 10% tot 20%) DD-patiënten opgenomen. Het ferritine moest bij alle patiënten ≥ 100 ng/ml zijn. Alle patiënten hadden een intraveneus of subcutaan ESA nodig gedurende ten minste 8 weken voor randomisatie, behalve de patiënten in het HIMALAYAS-onderzoek (FGCL-4592-063), dat patiënten uitsloot die een willekeurige ESA-behandeling hadden gekregen binnen 12 weken voor randomisatie.

De behandeling met roxadustat vond plaats volgens de principes van de doseringsinstructies, zoals beschreven in rubriek 4.2.

De demografische en alle baselinekenmerken in alle afzonderlijke onderzoeken waren vergelijkbaar tussen de roxadustat- en controlegroepen. De mediane leeftijd bij randomisatie was 55 tot 69 jaar, met tussen 16,6% en 31,1% in het leeftijdsbereik van 65-74 jaar, en tussen 6,8% en 35% die ≥ 75 jaar oud waren. Het percentage vrouwelijke patiënten varieerde van 40,5% tot 60,7%. De meest vertegenwoordigde rassen in alle onderzoeken waren wit, zwart of Afro-Amerikaans en Aziatisch. De meest voorkomende ziekteoorzaken van CNS waren diabetische en hypertensieve nefropathie. De mediane Hb-gehalten liepen uiteen van 8,60 tot 10,78 g/dl. Ongeveer 50-60% van de NDD-patiënten en 80-90% van de DD-patiënten had bij baseline normale ijzerwaarden.

Gegevens uit zeven fase III-onderzoeken werden gepoold in twee afzonderlijke populaties (drie NDD en vier DD) (zie tabel 4).

Drie placebogecontroleerde NDD-onderzoeken (2 386 patiënten die roxadustat kregen; 1 884 patiënten die placebo kregen) werden in de NDD-pool opgenomen. Gegevens uit het ESA-gecontroleerde fase III-NDD-onderzoek DOLOMITES (1517-CL-0610; 323 patiënten die roxadustat kregen en 293 patiënten die darbepoëtine alfa kregen) zijn niet opgenomen in de gepoolde NDD-analyses omdat dit onderzoek het enige open-labelonderzoek met actieve controle in de NDD-populatie is.

Vier ESA-gecontroleerde DD-onderzoeken (2 354 patiënten die roxadustat kregen; 2 360 patiënten die ESA [epoëtine alfa en/of darbepoëtine alfa] kregen) werden in de DD-pool opgenomen. In de DD-pool werden twee subpools gecreëerd om de twee verschillende behandelsettings weer te geven:

- Patiënten in de DD-populatie die gedurende meer dan 2 weken en minder dan 4 maanden dialyse ondergingen, werden incidente DD-patiënten genoemd (incidente DD-pool), wat de Hb-correctiesetting reflecteert.
- De DD-patiënten die na deze drempel van vier maanden dialyse ondergingen, werden stabiele DD-patiënten genoemd (Stabiele DD-pool), wat de ESA-conversiesetting reflecteert.

Tabel 4. Overzicht van fase III-ontwikkelingsprogramma van roxadustat bij anemie met CNS

Onderzoeken bij NDD-patiënten				
	Placebogecontroleerde onderzoeken (NDD-pool)			ESA-controle (darbepoëtine alfa)
Setting	Hb-correctie			
Onderzoek	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Gerandomiseerd (roxadustat/comparator)	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
Onderzoeken bij DD-patiënten				
	ESA-gecontroleerde onderzoeken (DD-pool) (epoëtine alfa of darbepoëtine alfa)			
Setting	ESA-conversie		Hb-correctie	ESA-conversie en Hb-correctie
Onderzoek	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)

Gerandomiseerd (roxadustat/comparator)	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1 048/1 053)
---	------------------	------------------	--------------------	------------------------

DD: dialyseafhankelijk; ESA: erytropoëse-stimulerend middel; Hb: hemoglobine; NDD: niet-dialyseafhankelijk.

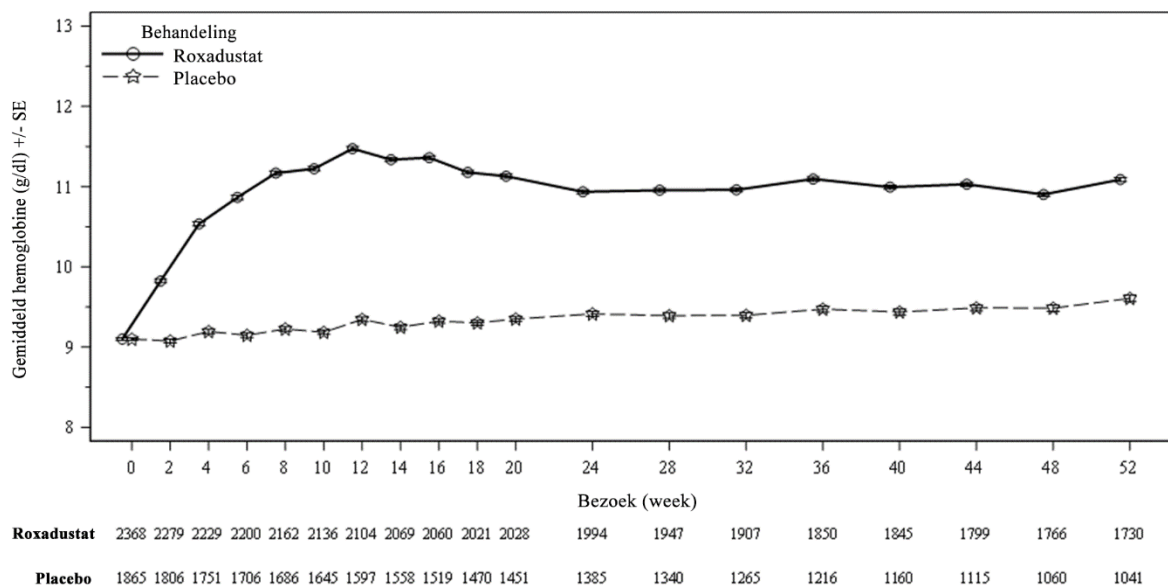
NDD-CNS-patiënten

Werkzaamheidsresultaten

Hb-verloop gedurende behandeling

In klinische onderzoeken was roxadustat effectief in het bereiken en handhaven van het streefniveau van Hb-gehalte (10-12 g/dl) bij patiënten die anemie bij CNS hadden en geen dialyse ondergingen (zie afbeelding 1).

Afbeelding 1. Gemiddelde (SE) Hb (g/dl) tot week 52 (FAS); NDD-pool (Hb-correctie)



FAS: volledige analyseset ('full analysis set'); Hb: hemoglobine; NDD: niet-dialyseafhankelijk; SE: standaardfout ('standard error').

Belangrijkste werkzaamheidseindpunten voor Hb bij NDD-CNS-patiënten

Bij NDD-patiënten die anemiebehandeling nodig hadden voor Hb-correctie, was het aandeel patiënten die een Hb-respons bereikten in de eerste 24 weken hoger in de roxadustatgroep (80,2%) dan in de placebogroep (8,7%). Er was een statistisch significante stijging van het Hb ten opzichte van baseline in week 28 tot 36 in de roxadustatgroep (1,91 g/dl) vergeleken met placebo (0,14 g/dl) en de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval ligt boven 1. In de NDD-onderzoeken werd een stijging van het Hb van ten minste 1 g/dl bereikt met een mediane tijd van 4,1 week (zie tabel 5).

In het ESA-gecontroleerde open-label NDD-onderzoek DOLOMITES (1517-CL-0610) was het aandeel patiënten die een Hb-respons bereikten in de eerste 24 weken niet-inferieur in de roxadustatgroep (89,5%) dan bij darbepoëtine alfa (78%) (zie tabel 5).

Tabel 5. Belangrijkste werkzaamheidseindpunten voor Hb (NDD)

Populatie	NDD-CNS-patiënten			
Setting	Hb-correctie		Hb-correctie	
Eindpunt/ parameter	NDD-pool (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 286	Darbepoëtiene alfa n = 273
Aandeel patiënten die Hb-respons bereikten¹				
Responders, n (%) [95%-BI]	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]
Verskil tussen percentages [95%-BI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Oddsratio [95%-BI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
P-waarde	< 0,0001		NB	
Verandering in Hb (g/dl) ten opzichte van baseline²				
Gemiddelde (SD) baseline	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Gemiddelde (SD) CFB	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Kleinste-kwadratengemiddelde	1,91	0,14	1,85	1,84
Verskil in kleinste- kwadratengemiddelde [95%-BI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
P-waarde	< 0,0001		0,844	

CFB: verandering ten opzichte van baseline (*change from baseline*); BI: betrouwbaarheidsinterval; CNS: chronische nierschade; FAS: volledige analyseset; Hb: hemoglobine; LS: kleinste kwadraten (*least squares*); NB: niet bepaald; NDD: niet-dialyseafhankelijk; PPS: per-protocolset; SD: standaarddeviatie.

¹Hb-respons in de eerste 24 weken.

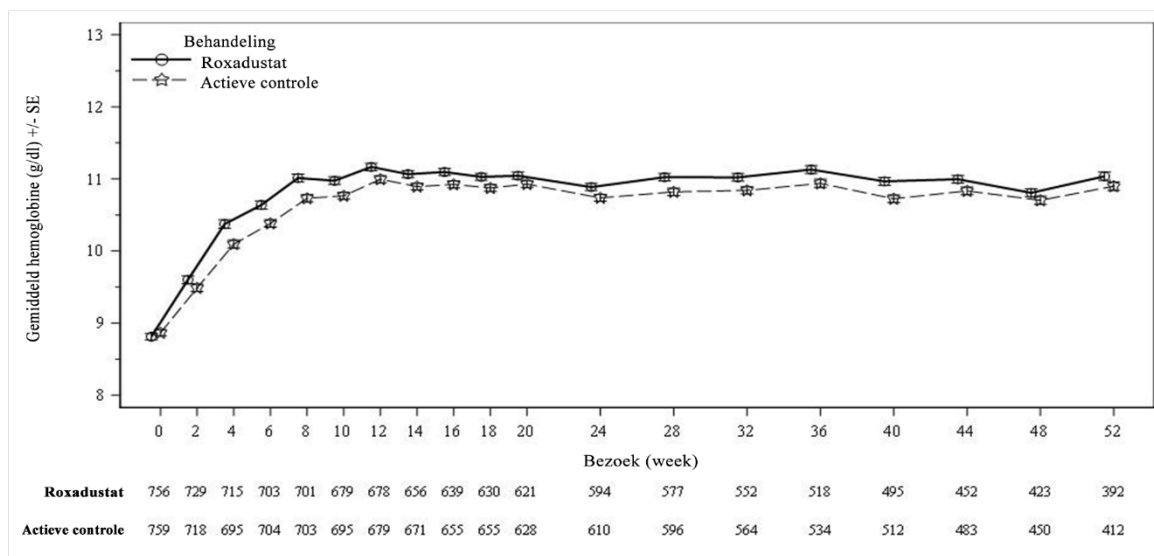
²Verandering in Hb ten opzichte van baseline in week 28-36.

DD-CNS-patiënten

Hb-verloop gedurende behandeling

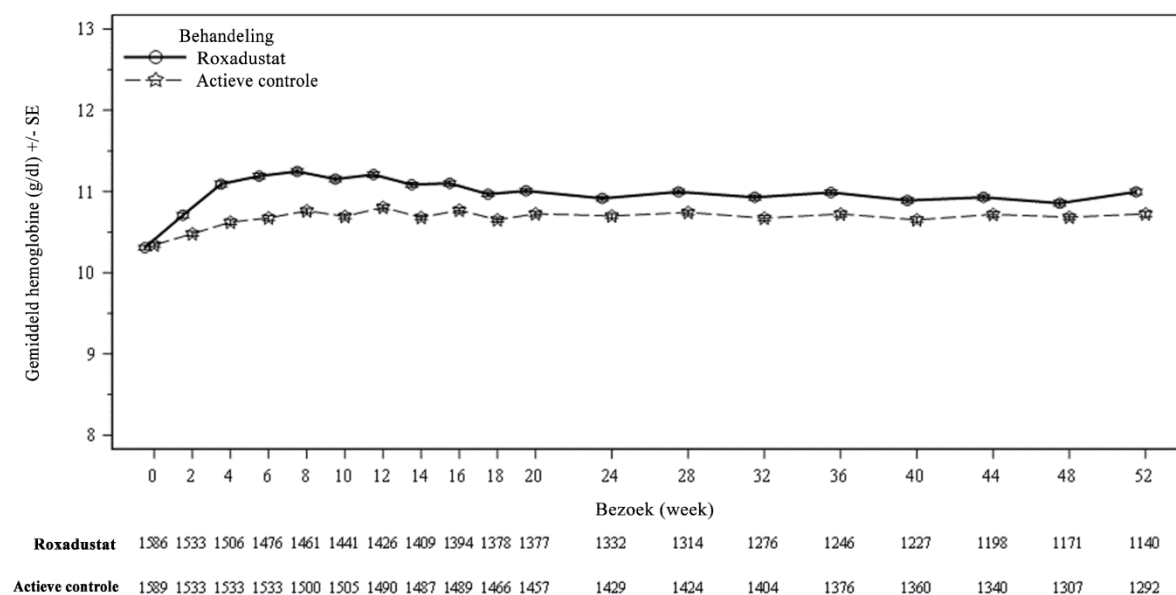
In klinische onderzoeken was roxadustat effectief in het bereiken en handhaven van het streefniveau van Hb-gehalte (10-12 g/dl) bij patiënten die CNS hadden en dialyse ondergingen, ongeacht eerdere ESA-behandeling (zie afbeelding 2 en 3).

Afbeelding 2. Gemiddelde (SE) Hb tot week 52 (FAS); incidente DD-subpool (Hb-correctie)



DD: dialyseafhankelijk; FAS: volledige analyseset; Hb: hemoglobine; SE: standaardfout.

Afbeelding 3. Gemiddelde (SE) Hb (g/dl) tot week 52 (FAS); stabiele DD-subpool (ESA-conversie)



DD: dialyseafhankelijk; ESA: erytropoëse-stimulerend middel; FAS: volledige analyseset; Hb: hemoglobine; SE: standaardfout.

Belangrijkste werkzaamheidseindpunten voor Hb bij DD-CNS-patiënten

Bij DD-patiënten die anemiebehandeling nodig hadden voor Hb-correctie en degenen die waren omgezet van ESA-behandeling, was er een stijging in Hb ten opzichte van baseline in week 28 tot 36 in de roxadustatgroep; deze stijging was vergelijkbaar met de stijging die in de ESA-groep werd waargenomen en lag boven de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge van $-0,75$ g/dl. Het aandeel patiënten die een Hb-respons bereikten in de eerste 24 weken was vergelijkbaar in de roxadustat- en de ESA-groep (zie tabel 6).

Tabel 6. Belangrijkste werkzaamheidseindpunten voor Hb (DD)

Populatie	DD-patiënten			
Setting	Hb-correctie		ESA-conversie	
Eindpunt/ Parameter	Incidente DD-pool		Stabiele DD-pool (PPS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 379	ESA n = 1 417
Verandering in Hb (g/dl) ten opzichte van baseline				
Gemiddelde (SD) baseline	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Gemiddelde (SD) CFB	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Kleinste-kwadratengemiddelde	2,17	1,89	0,58	0,28
Vershil in kleinste-kwadratengemiddelde [95%-BI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
P-waarde	0,0013		< 0,0001	
Aandeel patiënten die Hb-respons bereikten^{1, 2}				
Responders, n (%) [95%-BI]	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]
Vershil tussen percentages [95%-BI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Oddsratio [95%-BI]	NB		NB	
P-waarde	NB		NB	

CFB: verandering ten opzichte van baseline (*change from baseline*); BI: betrouwbaarheidsinterval; CNS: chronische nierschade; DD: dialyseafhankelijk; ESA: erytropoëse-stimulerend middel; FAS: volledige analyseset; Hb: hemoglobine; LS: kleinste kwadraten; NB: niet bepaald; PPS: per-protocolset; SD: standaarddeviatie.

¹Hb binnen doelbereik van 10,0 tot 12,0 g/dl gedurende week 28 tot 36 zonder dat een rescue-therapie werd toegepast binnen 6 weken vóór en gedurende deze 8 weken durende evaluatieperiode.

²Gegevens in de incidentie DD-pool werden alleen geanalyseerd voor week 28 tot 52.

Rescue-therapie, RBC-transfusie en intraveneus ijzer

De effecten van behandeling met roxadustat op het gebruik van rescue-therapie, RBC-transfusie en intraveneus ijzer worden weergegeven in tabel 7 (NDD) en tabel 8 (DD). In klinische onderzoeken zorgde roxadustat voor een daling van hepcidine (reguleert het ijzermetabolisme), een daling van het ferritine, een stijging van het serumijzer terwijl de transferrinesaturatie stabiel was; deze werden beoordeeld als indicatoren van de ijzerstatus.

'Low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterol

De effecten van behandeling met roxadustat op LDL-cholesterol worden weergegeven in tabel 7 en 8. Er was een verlaging in het gemiddelde LDL- en high density lipoproteïne (HDL)-cholesterolgehalte bij met roxadustat behandelde patiënten vergeleken met placebo of met ESA behandelde patiënten. Het effect op LDL-cholesterol was meer uitgesproken en leidde tot een daling van de LDL/HDL-ratio. Dit werd waargenomen ongeacht het gebruik van statines.

Tabel 7. Overige werkzaamheidseindpunten: gebruik van rescue-therapie, maandelijks gebruik van intraveneus ijzer en verandering in LDL-cholesterol ten opzichte van baseline (NDD)

Populatie	NDD-CNS-patiënten					
Interventie	Correctie		Correctie			
Eindpunt/parameter	NDD-pool (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)			
	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 322	Darbepoëtiene alfa		
Aantal patiënten met rescue-therapie, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	NB			
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)				
i.v. ijzer	50 (2,1)	90 (4,8)				
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)				
IR	10,4	41,0				
Hazardratio	0,19		NB			
95%-BI	0,16; 0,23					
P-waarde	< 0,0001					
Aantal patiënten met i.v. ijzer, n (%) ²	NB		20 (6,2)	37 (12,7)		
IR			9,9	21,2		
Hazardratio			0,45			
95%-BI			0,26; 0,78			
P-waarde			0,004			
Verandering in LDL-cholesterol (mmol/l) ten opzichte van baseline in week 12 tot 28³						
Analyse met behulp van ANCOVA						
Kleinste-kwadratengemiddelde	-0,446	0,066	-0,356	0,047		
95%-BI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127		
Vershil in kleinste-kwadratengemiddelde (R-comparator)	-0,513		-0,403			
95%-BI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296			
P-waarde	< 0,0001		< 0,001			

Voor de NDD-pool gepresenteerde p-waarden zijn nominale p-waarden.

ANCOVA: covariantieanalyse; BI: betrouwbaarheidsinterval; ESA: erythropoëse-stimulerend middel; FAS: volledige analyseset; IR: incidentiecijfer (*incidence rate*; per 100 patiëntjaren 'at risk'); i.v.: intraveneus; LDL: 'low-density'-lipoproteïne; LS: kleinste kwadraten; NB: niet bepaald; NDD: niet-dialyseafhankelijk; R: roxadustat; RBC: rode bloedcel.

¹ Voor gebruik van rescue-therapie werd de NDD-pool geanalyseerd tot week 52.

² Gedurende week 1-36.

³ Verandering in LDL-cholesterol ten opzichte van baseline werd slechts tot en met week 24 beoordeeld voor het OLYMPUS-onderzoek (D5740C00001).

Tabel 8. Overige werkzaamheidseindpunten: gebruik van rescue-therapie, maandelijks gebruik van intraveneus ijzer en verandering in LDL-cholesterol ten opzichte van baseline (DD)

Populatie	DD-CNS-patiënten			
Interventie	Correctie		Conversie	
Eindpunt/ parameter	Incidente DD-pool (FAS)		Stabiele DD-pool (FAS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 586	ESA n = 1 589
Gemiddeld maandelijks i.v. ijzer gedurende week 28 - 52 (mg)¹				
n	606	621	1 414	1 486
Gemiddeld (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Verandering in LDL-cholesterol (mmol/l) ten opzichte van baseline in week 12 tot 28				
Analyse met behulp van ANCOVA				
Kleinste- kwadratengemiddelde	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95%-BI	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Vershil in kleinste- kwadratengemiddelde (R-comparator)	-0,453		-0,373	
95%-BI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
P-waarde	< 0,0001		< 0,0001	

Voor de incidentie DD- en de stabiele DD-pool gepresenteerde p-waarden zijn nominale p-waarden.

ANCOVA: covariantieanalyse; BI: betrouwbaarheidsinterval; CNS: chronische nierschade; DD: dialyseafhankelijk; ESA: erythropoëse-stimulerend middel; FAS: volledige analyseset; i.v.: intraveneus; LDL: 'low-density'-lipoproteïne; LS: kleinste kwadraten; R: roxadustat.

¹Tijdperiode voor onderzoek PYRENEES (1517-CL-0613) was tot week 36 en de tijdperiode voor onderzoek ROCKIES (D5740C00002) was van week 36 tot en met het einde van het onderzoek.

In het dialyseonderzoek SIERRAS (FGCL-4592-064) kreeg een significant lager percentage van de patiënten een RBC-transfusie tijdens de behandeling in de roxadustatgroep vergeleken met de EPO-alfagroep (12,5% versus 21,1%); de getalsmatige afname was in onderzoek ROCKIES (D5740C00002) niet statistisch significant (9,8% versus 13,2%).

Uitkomsten gemeld door patiënten (PRO's [patiënt-reported outcomes]) zonder dialysebehandeling
In het DOLOMITES-onderzoek (1517-CL-0610) werd de non-inferioriteit van roxadustat ten opzichte van darbepoëtiene vastgesteld met betrekking tot SF-36 PF en SF-36 VT.

Uitkomsten gemeld door patiënten (PRO's [patiënt-reported outcomes]) met dialysebehandeling
In het PYRENEES-onderzoek (1517-CL-0613) werd de non-inferioriteit van roxadustat ten opzichte van een ESA vastgesteld met betrekking tot veranderingen in SF-36 PF en SF-36 VT ten opzichte van baseline tot week 12 tot 28.

Klinische veiligheid

Meta-analyse van gepoolde, beoordeelde cardiovasculaire voorvallen

Er werd een meta-analyse van beoordeelde ernstige cardiovasculaire voorvallen (*major adverse cardiovascular events*, MACE: een gecombineerd eindpunt van mortaliteit door alle oorzaken [*all-cause mortality*, ACM], myocardinfarct, beroerte) en MACE+ (een gecombineerd eindpunt van ACM,

myocardinfarct, beroerte en ziekenhuisopname vanwege van instabiele angina of congestief hartfalen) uit het fase III-onderzoeksprogramma uitgevoerd bij 8 984 patiënten.

Uitkomsten voor MACE, MACE+ en ACM worden voor drie datasets gepresenteerd met behulp van de gepoolde hazardratio (HR) en het bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI). De drie datasets omvatten:

- Een gepoolde placebogecontroleerde dataset met Hb-correctie bij NDD-patiënten (omvat patiënten uit onderzoek OLYMPUS [D5740C00001], ANDES [FGCL-4592-060] en ALPS [1517-CL-0608]; zie tabel 4)
- Een gepoolde ESA-gecontroleerde dataset met Hb-correctie bij NDD- en incidente DD-patiënten (omvat patiënten uit onderzoek DOLOMITES [1517-CL-0610], HIMALAYAS [FGCL-4592-063], en de incidente DD-patiënten uit onderzoek SIERRAS [FGCL-4592-064] en ROCKIES [D5740C00002]; zie tabel 4)
- Een gepoolde ESA-gecontroleerde dataset met ESA-conversie bij stabiele DD-patiënten (omvat patiënten uit onderzoek PYRENEES [1517-CL-0613] en stabiele DD-patiënten uit onderzoek ROCKIES [D5740C00002] en SIERRAS [FGCL-4592-064]; zie tabel 4)

MACE, MACE+ en ACM bij de placebogecontroleerde set met Hb-correctie van niet-dialyseafhankelijke CNS-patiënten

Bij NDD-patiënten omvatte de analyse voor MACE, MACE+ en ACM van de on-treatmentanalyses alle gegevens vanaf het begin van de onderzoeksbehandeling tot 28 dagen van het eind van de behandelingsfollow-up. Voor de on-treatmentanalyses werd gebruikgemaakt van een Cox-model met inverse weging voor de kans op censurering (IPCW-methode) die tot doel heeft te corrigeren voor verschillen in follow-upduur tussen roxadustat en placebo, met inbegrip van geïdentificeerde factoren die bijdragen aan een toegenomen risico en vroegtijdige staking, met name determinanten van geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) en Hb bij baseline en na verloop van tijd. Het blijft onzeker of er met dit model nog residuele *confounding* aanwezig is. De HR's voor de on-treatmentanalyses waren 1,26, 1,17 en 1,16 (zie tabel 9). De ITT-analyse omvatte alle gegevens van het begin van de onderzoeksbehandeling tot het eind van de veiligheidsfollow-up na de behandeling. De ITT-analyse is opgenomen om een onevenwichtige risicoverdeling te illustreren ten gunste van placebo in de on-treatmentanalyse. ITT-analyses laten echter over het algemeen een afzwakking van het behandelingseffect van het onderzoeksgeneesmiddel zien en in deze ITT-analyses kan vertekening niet helemaal uitgesloten worden, vooral omdat een rescue-therapie met ESA werd ingesteld na stopzetting van de onderzoeksbehandeling. De HR's waren 1,10; 1,07 en 1,08, met bovengrenzen voor de 95%-BI van respectievelijk 1,27; 1,21 en 1,26.

Tabel 9. Cardiovasculaire (CV) veiligheid en mortaliteit in placebogecontroleerde NDD-pool met Hb-correctie

	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
On-treatment						
Aantal patiënten met voorvallen (%)	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%-BI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Aantal patiënten met voorvallen (%)	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%-BI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: mortaliteit door alle oorzaken; ACM is een onderdeel van MACE/MACE+; BI: betrouwbaarheidsinterval; FAIR: met follow-up aangepast incidentiecijfer (*follow-up adjusted incidence rate*) (aantal patiënten met voorval/100 patiëntjaren); HR: hazardratio; ITT: intentie tot behandeling (*intent-to-treat*); MACE: ernstig cardiovasculair voorval (overlijden, niet-fataal myocardinfarct en/of beroerte); MACE+: ernstig cardiovasculair voorval met inbegrip van ziekenhuisopnamen vanwege instabiele angina en/of congestief hartfalen.

MACE, MACE+ en ACM in de ESA-gecontroleerde set met Hb-correctie van niet-dialyseafhankelijke en incidentie dialyseafhankelijke CNS-patiënten

In de Hb-correctiesetting van NDD en incidentie DD-patiënten waren baselinekenmerken en percentages voor stopzetting van de behandeling vergelijkbaar tussen de gepoolde roxadustat- en de gepoolde ESA-patiënten. De analyse voor MACE, MACE+ en ACM die werden waargenomen tijdens de behandeling lieten HR's zien van 0,79, 0,78 en 0,78, met bovengrenzen van de 95%-BI van respectievelijk 1,02, 0,98 en 1,05 (zie tabel 10). De on-treatmentanalyses geven geen aanwijzingen voor een verhoogd cardiovasculair veiligheids- of mortaliteitsrisico met roxadustat in vergelijking met ESA bij CNS-patiënten die Hb-correctie nodig hebben.

Tabel 10. Cardiovasculaire veiligheid en mortaliteit in ESA-gecontroleerde pool met Hb-correctie

	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
On-treatment						
Aantal patiënten met voorvallen (%)	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%-BI)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: mortaliteit door alle oorzaken; ACM is een onderdeel van MACE/MACE+; BI: betrouwbaarheidsinterval; ESA: erytropoëse-stimulerend middel; HR: hazardratio; IR: incidentiecijfer (aantal patiënten met voorval/100 patiëntjaren); MACE: ernstig cardiovasculair voorval (overlijden, niet-fataal myocardinfarct en/of beroerte); MACE+: ernstig cardiovasculair voorval met inbegrip van ziekenhuisopnamen vanwege instabiele angina en/of congestief hartfalen.

MACE, MACE+ en ACM in de ESA-gecontroleerde set met ESA-conversie van stabiele dialyseafhankelijke CNS-patiënten

Bij stabiele DD-patiënten die werden overgezet van ESA, lieten de analysesresultaten voor MACE, MACE+ en ACM die werden waargenomen tijdens de behandeling HR's zien van 1,18, 1,03 en 1,23, met bovengrenzen van de 95%-BI voor HR's van respectievelijk 1,38, 1,19 en 1,49 (zie tabel 11). De resultaten in tabel 11 dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, aangezien patiënten die werden toegewezen aan roxadustat, aan het begin van het onderzoek werden overgezet van ESA, en de impact van een inherent risico in het overzetten op een willekeurige nieuwe behandeling vergeleken met het voortzetten van een behandeling bij een gestabiliseerd Hb, kan de waargenomen resultaten vertekenen, zodat een vergelijking van schattingen van het behandelingseffect niet op betrouwbare wijze kan worden vastgesteld.

Tabel 11. Cardiovasculaire veiligheid en mortaliteit in de ESA-gecontroleerde stabiele DD-pool met ESA-conversie

	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
On-treatment						
Aantal patiënten met voorvallen (%)	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%-BI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: mortaliteit door alle oorzaken; ACM is een onderdeel van MACE/MACE+; BI: betrouwbaarheidsinterval; ESA: erythropoëse-stimulerend middel; HR: hazardratio; IR: incidentiecijfer (aantal patiënten met voorval/100 patiëntjaren); MACE: ernstig cardiovasculair voorval (overlijden, niet-fataal myocardinfarct en/of beroerte); MACE+: ernstig cardiovasculair voorval met inbegrip van ziekenhuisopnamen vanwege instabiele angina en/of congestief hartfalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De plasmablootstelling aan roxadustat (oppervlak onder de curve van de geneesmiddelconcentratie in plasma door de tijd [AUC] en de maximale plasmaconcentraties [C_{max}]) zijn dosisproportioneel binnen het aanbevolen bereik voor de therapeutische dosering. In een schema met dosering driemaal per week worden plasmaconcentraties bij steady state van roxadustat binnen één week (3 doses) bereikt met minimale accumulatie. De farmacokinetiek van roxadustat verandert niet in de loop van de tijd.

Absorptie

Maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden meestal bereikt 2 uur na toediening in nuchtere toestand. Door toediening van roxadustat met voedsel daalde de C_{max} met 25%, maar veranderde de AUC niet in vergelijking met de nuchtere toestand. Daarom kan roxadustat al dan niet met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Roxadustat wordt in hoge mate gebonden aan humane plasma-eiwitten (circa 99%), voornamelijk aan albumine. De bloed/plasma-ratio van roxadustat is 0,6. Het schijnbare distributievolume bij steady state is 24 l.

Biotransformatie

Op basis van *in-vitro*gegevens is roxadustat een substraat voor CYP2C8- en UGT1A9-enzymen, evenals voor BCRP, OATP1B1, OAT1 en OAT3. Roxadustat is geen substraat voor OATP1B3 of P-gp. Roxadustat wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot hydroxyroxadustat en roxadustat-*O*-glucuronide. Ongewijzigde roxadustat was het belangrijkste circulerende bestanddeel in humaan plasma; niet-detecteerbare metaboliet in humaan plasma was verantwoordelijk voor meer

dan 10% van de totale blootstelling aan geneesmiddelgerelateerd materiaal en er werden geen humaan-specifieke metabolieten waargenomen.

Eliminatie

De gemiddelde effectieve halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van roxadustat is ongeveer 15 uur bij patiënten met CNS.

De schijnbare totale lichaamsklaring (CL/F) van roxadustat is 1,1 l/uur bij patiënten met CNS die geen dialyse ondergaan en 1,4 l/uur bij patiënten met CNS die wel dialyse ondergaan. Roxadustat en de metabolieten ervan worden niet substantieel verwijderd door hemodialyse.

Wanneer radioactief gelabelde roxadustat oraal werd toegediend aan gezonde proefpersonen, werd gemiddeld 96% van de radioactiviteit teruggevonden (50% in feces, 46% in urine). In feces werd 28% van de dosis uitgescheiden als ongewijzigde roxadustat. Minder dan 2% van de dosis werd in de urine teruggevonden als ongewijzigde roxadustat.

Speciale patiëntengroepen

Effecten van leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht en ras

Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van roxadustat op basis van leeftijd (≥ 18), geslacht, ras, lichaamsgewicht, nierfunctie (eGFR) of dialysestatus bij volwassen patiënten met anemie bij CNS.

Hemodialyse

Bij dialyseafhankelijke CNS-patiënten werden geen duidelijke verschillen in de waarden voor farmacokinetische parameters waargenomen wanneer roxadustat 2 uur vóór of 1 uur na hemodialyse werd toegediend. Dialyse is een verwaarloosbare route voor de totale klaring van roxadustat.

Leverfunctiestoornis

Na toediening van een enkele dosis van 100 mg roxadustat was de gemiddelde AUC van roxadustat 23% hoger en was de gemiddelde C_{max} 16% lager bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en een normale nierfunctie vergeleken met proefpersonen met een normale lever- en nierfunctie. Proefpersonen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en een normale nierfunctie lieten een toename zien van de AUC_{inf} van ongebonden roxadustat (+70%) vergeleken met gezonde proefpersonen.

De farmacokinetiek van roxadustat bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) is niet onderzocht.

Geneesmiddeleninteracties

Op basis van *in-vitro*gegevens is roxadustat een remmer van CYP2C8, BCRP, OATP1B1 en OAT3 (zie rubriek 4.5). De farmacokinetiek van rosiglitazon (matig gevoelig CYP2C8-substraat) werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van roxadustat. Roxadustat kan een remmer zijn van UGT1A1 in de darmen maar niet in de lever, en liet geen remming zien van andere CYP-metaboliserende enzymen of transporteiwitten, of inductie van CYP-enzymen bij klinisch relevante concentraties. Er is geen klinisch significant effect van orale adsorptieve koolstof of omeprazol op de farmacokinetiek van roxadustat. Clopidogrel heeft geen effect op de blootstelling aan roxadustat bij patiënten met CNS.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering

In het 26 weken durende onderzoek op het gebied van intermitterende herhaalde dosering bij Sprague Dawley- of Fisher-ratten resulteerde roxadustat bij ongeveer 4 tot 6 keer de totale AUC bij de maximale aanbevolen humane dosering (*maximum recommended human dose*, MRHD) in histopathologische bevindingen, waaronder valvulopathie van de aortaklep en van de atrioventriculaire kleppen. Deze bevindingen waren aanwezig bij zowel overlevende dieren ten tijde van beëindiging als bij dieren in de stervensfase, waarbij het onderzoek eerder werd beëindigd. Verder waren de bevindingen niet volledig reversibel, aangezien ze ook aanwezig waren bij dieren aan het einde van een 30 dagen durende herstelperiode.

Versterkte farmacologie die leidde tot buitensporige erythropoëse, is waargenomen in onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij gezonde dieren.

Hematologische veranderingen, zoals dalingen van het aantal circulerende bloedplaatjes, evenals toenames van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd en de protrombinetijd, werden opgemerkt bij ratten vanaf ongeveer 2 keer de totale AUC bij MRHD. Trombi werden waargenomen in het beenmerg (systemische blootstellingen van ongeveer 7 keer de totale AUC bij MRHD bij ratten), de nieren (systemische blootstellingen van ongeveer 5 tot 6 keer de totale AUC bij MRHD bij ratten), de longen (systemische blootstellingen van ongeveer 8 en 2 keer de totale AUC bij MRHD bij respectievelijk ratten en cynomolgusapen), en het hart (systemische blootstellingen van ongeveer 4 tot 6 keer de totale AUC bij MRHD bij ratten).

Veiligheid voor de hersenen

In het 26 weken durende onderzoek op het gebied van intermitterende herhaalde dosering bij Sprague Dawley-ratten vertoonde één dier, bij ongeveer 6 keer de totale AUC bij MRHD, een histologische bevinding van hersennecrose en gliose. Bij Fisher-ratten, die gedurende dezelfde duur werden behandeld, werd hersen-/hippocampusnecrose waargenomen bij in totaal vier dieren bij ongeveer 3 tot 5 keer de totale AUC bij MRHD.

Cynomolgusapen die gedurende 22 of 52 weken periodiek roxadustat kregen toegediend, vertoonden geen vergelijkbare bevindingen bij systemische blootstellingen tot ongeveer 2 keer de totale AUC bij MRHD.

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Roxadustat was bij muizen bij 40 keer de MRHD, gebaseerd op een humaan equivalente dosis, negatief in de Ames-test *in vitro* op mutageniciteit, de chromosoomaberratietest *in vitro* in humane perifere bloedlymfocyten en een micronucleustest *in vivo*.

In de carcinogeniciteitsonderzoeken bij muizen en ratten kregen dieren roxadustat toegediend volgens het klinische doseringsschema van driemaal per week. Vanwege de snelle klaring van roxadustat bij knaagdieren waren de systemische blootstellingen niet continu gedurende de gehele doseringsperiode. Het is dus mogelijk dat mogelijke *off-target* carcinogene effecten worden onderschat.

In het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werden aanzienlijke toenames in de incidentie van bronchoalveolair carcinoom van de longen waargenomen in de groep met de lage en de groep met de hoge dosering (systemische blootstellingen ongeveer 1 keer en ongeveer 3 keer de totale AUC bij MRHD). Een significante toename in subcutaan fibrosarcoom werd gezien bij vrouwtjes in de groep met de hoge dosering (systemische blootstellingen ongeveer 3 keer de totale AUC bij MRHD).

In het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werd een aanzienlijke toename in de incidentie van borstklieradenomen waargenomen op het middelhoge doseringsniveau (systemische blootstelling minder dan 1 keer de totale AUC bij MRHD). De bevinding was echter niet dosisgerelateerd en de incidentie van dit tumortype was lager bij het hoogste onderzochte dosisniveau (systemische blootstelling ongeveer 2 keer de totale AUC bij MRHD) en werd daarom niet beschouwd als gerelateerd aan het testartikel.

In de klinische onderzoeken werden geen vergelijkbare bevindingen als van de carcinogeniciteitsonderzoeken bij muizen en ratten waargenomen.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Roxadustat had geen effect op het paargedrag of de vruchtbaarheid bij behandelde mannetjes- of vrouwtjesratten bij ongeveer 4 keer de humane blootstelling bij de MRHD. Op het NOAEL bij mannelijke ratten waren er echter afnamen in gewicht van de epididymis en de zaadblaasjes (met vocht) zonder effecten op de mannelijke vruchtbaarheid. Het NOEL voor alle bevindingen gerelateerd aan de mannelijke voortplantingsorganen was 1,6 keer de MRHD. Bij vrouwtjesratten waren er op dit

doseringsniveau toenamen in het aantal niet-levensvatbare embryo's en postimplantatieverliezen vergeleken met controledieren.

Uit resultaten van de onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen is een afname van het gemiddelde lichaamsgewicht van de foetussen of jongen, een toename van het gemiddelde placentagewicht, abortus en mortaliteit van de jongen gebleken.

Drachtige Sprague Dawley-ratten die roxadustat dagelijks kregen toegediend vanaf de implantatie tot en met de sluiting van het harde gehemelte (drachtdag 7 - 17), vertoonden een vermindering van het lichaamsgewicht van de foetus en een toename van de skeletale veranderingen bij ongeveer 6 keer de totale AUC bij MRHD. Roxadustat had geen effect op de overleving van de foetus na implantatie.

Drachtige Nieuw-Zeeland-konijnen kregen roxadustat dagelijks toegediend vanaf drachtdag 7 tot en met drachtdag 19 en op drachtdag 29 werden er keizersneden uitgevoerd. Toediening van roxadustat bij systemische blootstellingen tot ongeveer 3 keer de totale AUC bij MRHD liet geen embryofoetale bevindingen zien. Eén moederdier kreeg een miskraam bij ongeveer 1 keer de totale AUC bij MRHD en 2 moederdieren kregen een miskraam bij ongeveer 3 keer de totale AUC bij MRHD; de vrouwtjes die een miskraam kregen, waren dun.

In het onderzoek op het gebied van de perinatale/postnatale ontwikkeling bij Sprague Dawley-ratten kregen drachtige moederdieren roxadustat dagelijks toegediend vanaf drachtdag 7 tot zoogdag 20. Gedurende de zoogperiode vertoonden jongen van moederdieren die roxadustat hadden gekregen bij ongeveer 2 keer de totale C_{max} bij MRHD, een hoge mortaliteit gedurende de periode voor het spenen en werden deze jongen opgeofferd tijdens het spenen. Jongen van moederdieren die roxadustat hadden gekregen bij doseringen die resulteerden in systemische blootstellingen van ongeveer 3 keer de humane blootstelling bij MRHD, vertoonden een substantiële daling in 21-dagenoverleving na de geboorte (zoogindex) vergeleken met jongen uit controlenesten.

In een kruisopvoedingsonderzoek werden de meest uitgesproken effecten op de levensvatbaarheid van rattenjongen waargenomen bij de jongen die alleen postnataal aan roxadustat waren blootgesteld, en de levensvatbaarheid van jongen die tot aan hun geboorte aan roxadustat waren blootgesteld, was lager dan die van niet-blootgestelde jongen.

In het kruisopvoedingsonderzoek waarbij jongen van niet-blootgestelde ratten werden opgevoed door moederdieren die werden behandeld met roxadustat (humaan equivalente dosering ongeveer 2 keer de MRHD), was er roxadustat in het plasma van jongen, wat wijst op overdracht van het geneesmiddel via de melk. In de melk van deze moederdieren was roxadustat aanwezig. De jongen die werden blootgesteld aan melk die roxadustat bevatte, lieten een lager overlevingspercentage (85,1%) zien dan jongen van onbehandelde moederdieren die werden opgevoed door onbehandelde moederdieren (98,5% overlevingspercentage). Het gemiddelde lichaamsgewicht van de overlevende jongen die gedurende de zoogperiode aan roxadustat waren blootgesteld, was ook lager dan dat van de controlejongen (geen blootstelling *in utero* – geen blootstelling in melk).

Cardiovasculaire veiligheid

Een onderzoek op het gebied van cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie liet toenamen van de hartfrequentie zien na een enkelvoudige toediening van 100 mg/kg roxadustat aan apen. Er was geen effect op hERG of ECG. Aanvullende onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie bij ratten wezen uit dat roxadustat de totale perifere weerstand verlaagde na een reflexstijging in de hartfrequentie vanaf ongeveer zes keer de blootstelling bij de MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460 (i))
Croscarmellose natrium (E468)
Povidon (E1201)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulsel

Poly(vinylalcohol) (E1203)
Talk (E553b)
Macrogol (E1521)
Allurarood AC aluminiumlak (E129)
Titaandioxide (E171)
Lecithine (soja) (E322)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van PVC/aluminium in een doos met 12 x 1 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 06/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.