

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evrenzo 20 mg tabletki powlekane
Evrenzo 50 mg tabletki powlekane
Evrenzo 70 mg tabletki powlekane
Evrenzo 100 mg tabletki powlekane
Evrenzo 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Evrenzo 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 20 mg roksadustatu.

Evrenzo 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 50 mg roksadustatu.

Evrenzo 70 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 70 mg roksadustatu.

Evrenzo 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 100 mg roksadustatu.

Evrenzo 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 150 mg roksadustatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkę powlekana 20 mg zawiera 40,5 mg laktozy, 0,9 mg barwnika aluminiowego Czerwień Allura AC oraz 0,21 mg lecytyny sojowej.

Każda tabletkę powlekana 50 mg zawiera 101,2 mg laktozy, 1,7 mg barwnika aluminiowego Czerwień Allura AC oraz 0,39 mg lecytyny sojowej.

Każda tabletkę powlekana 70 mg zawiera 141,6 mg laktozy, 2,1 mg barwnika aluminiowego Czerwień Allura AC oraz 0,47 mg lecytyny sojowej.

Każda tabletkę powlekana 100 mg zawiera 202,4 mg laktozy, 2,8 mg barwnika aluminiowego Czerwień Allura AC oraz 0,63 mg lecytyny sojowej.

Każda tabletkę powlekana 150 mg zawiera 303,5 mg laktozy, 3,7 mg barwnika aluminiowego Czerwień Allura AC oraz 0,84 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletki).

Evrenzo 20 mg tabletki

Czerwone, owalne tabletki (o przybliżonych wymiarach 8 mm × 4 mm) z wytłoczoną liczbą „20” po jednej stronie.

Evrenzo 50 mg tabletki

Czerwone, owalne tabletki (o przybliżonych wymiarach 11 mm × 6 mm) z wytłoczoną liczbą „50” po jednej stronie.

Evrenzo 70 mg tabletki

Czerwone, okrągłe tabletki (o przybliżonej średnicy 9 mm) z wytłoczoną liczbą „70” po jednej stronie.

Evrenzo 100 mg tabletki

Czerwone, owalne tabletki (o przybliżonych wymiarach 14 mm × 7 mm) z wytłoczoną liczbą „100” po jednej stronie.

Evrenzo 150 mg tabletki

Czerwone tabletki, o migdałowatym kształcie (o przybliżonych wymiarach 14 mm × 9 mm) z wytłoczoną liczbą „150” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Evrenzo jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie roksadustatem powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w leczeniu niedokrwistości. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Evrenzo i przed podjęciem decyzji o zwiększeniu dawki należy ocenić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu konkretnego pacjenta przez lekarza. Oprócz występowania objawów niedokrwistości w ocenie przebiegu klinicznego i stanu konkretnego pacjenta istotne mogą być kryteria, takie jak tempo spadku stężenia hemoglobiny (Hb), wcześniejsza odpowiedź na leczenie żelazem oraz ryzyko konieczności przetoczenia krwinek czerwonych (RBC).

Dawkowanie

Odpowiednią dawkę roksadustatu należy przyjąć doustnie trzy razy w tygodniu, w nienastępujące po sobie dni.

Dawkę należy ustalić indywidualnie tak, aby osiągnąć i utrzymać docelowe stężenie Hb w zakresie od 10 do 12 g/dl zgodnie z opisem poniżej.

Jeżeli nie osiągnięto istotnego klinicznie wzrostu stężenia Hb nie należy kontynuować leczenia roksadustatem dłużej niż 24 tygodnie od rozpoczęcia terapii. Przed ponownym rozpoczęciem podawania leku Evrenzo należy poszukać alternatywnych przyczyn niewystarczającej odpowiedzi i przeprowadzić ich leczenie.

Dawka początkowa rozpoczynająca leczenie

Przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, że zapasy żelaza są odpowiednie.

Pacjenci, którzy nie są obecnie leczeni czynnikiem stymulującym erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agent, ESA)

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy nie byli wcześniej leczeni ESA, zalecana dawka początkowa roksadustatu wynosi 70 mg trzy razy na tydzień u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 100 kg oraz 100 mg trzy razy na tydzień u pacjentów o masie ciała 100 kg i więcej.

Pacjenci dotychczas otrzymujący ESA

Pacjentom, którzy są obecnie leczeni ESA, można zamienić ESA na roksadustat, jednakże zmianę leczenia u stabilnych pacjentów dializowanych otrzymujących ESA należy rozważać jedynie, gdy występuje ważny powód kliniczny (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Nie badano zmiany leczenia u pacjentów niedializowanych, którzy są stabilni przyjmując ESA. Decyzja o leczeniu tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Zalecana dawka początkowa roksadustatu zależy od średniej przepisanej dawki ESA w ciągu 4 tygodni przed zmianą (patrz Tabela 1). Pierwsza dawka roksadustatu powinna zastąpić kolejną zaplanowaną dawkę stosowanego obecnie ESA.

Tabela 1. Początkowe dawki roksadustatu, jakie powinny być przyjmowane trzy razy na tydzień w przypadku pacjentów dotychczas otrzymujących ESA

Dożylna lub podskórna dawka darbepoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka glikolu metoksyepoetyny beta (mikrogramów/miesiąc)	Dawka roksadustatu (miligramy trzy razy na tydzień)
Mniej niż 25	Mniej niż 5 000	Mniej niż 80	70
Od 25 do mniej niż 40	Od 5 000 do 8 000	Od 80 do 120 włącznie	100
Od 40 do 80 włącznie	Od ponad 8 000 do 16 000 włącznie	Od ponad 120 do 200 włącznie	150
Ponad 80	Ponad 16 000	Ponad 200	200

ESA: czynnik stymulujący erytropoezę

Dostosowanie dawki i monitorowanie Hb

Zakresy indywidualnie ustalonej dawki podtrzymującej wahają się od 20 mg do 400 mg trzy razy na tydzień (patrz punkt *Maksymalna zalecana dawka*). Stężenia Hb powinny być monitorowane co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia i ustabilizowania pożądanego stężenia Hb od 10 do 12 g/dl, a następnie co 4 tygodnie lub na podstawie oceny stanu klinicznego.

Dawkę roksadustatu można dostosowywać stopniowo, zwiększając lub zmniejszając ją w stosunku do dawki początkowej 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia a następnie co 4 tygodnie. Jednak, jeżeli stężenie Hb zwiększy się o ponad 2 g/dl należy niezwłocznie zmniejszyć dawkę o jeden stopień. Podczas dostosowywania dawki roksadustatu należy wziąć pod uwagę obecne stężenie Hb i wartość różnicy stężenia Hb w ciągu ostatnich 4 tygodni oraz przestrzegać etapów dostosowywania dawki według algorytmu dostosowywania dawki opisanego w Tabeli 2.

Stopniowe zwiększanie lub zmniejszanie dawki powinno być zgodne z następującą kolejnością wynikającą z dostępnych dawek:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (tylko w przypadku pacjentów z PChN poddawanych dializom).

Tabela 2. Zasady dostosowywania dawki

Różnica stężenia Hb w ciągu poprzednich 4 tygodni ¹	Obecne stężenie Hb (g/dl):			
	Poniżej 10,5	Od 10,5 do 11,9	Od 12,0 do 12,9	13,0 lub więcej
Różnica jest wartością większą niż +1,0 g/dl	Brak zmiany	Zmniejszyć dawkę o jeden stopień	Zmniejszyć dawkę o jeden stopień	Wstrzymać dawkowanie,

Różnica stężenia Hb w ciągu poprzednich 4 tygodni ¹	Obecne stężenie Hb (g/dl):			
	Poniżej 10,5	Od 10,5 do 11,9	Od 12,0 do 12,9	13,0 lub więcej
Różnica wynosi od -1,0 do +1,0 g/dl	Zwiększyć dawkę o jeden stopień	Brak zmiany	Zmniejszyć dawkę o jeden stopień	monitorować stężenie Hb i wznowić dawkowanie, gdy stężenie Hb będzie mniejsze niż 12,0 g/dl po dawce zmniejszonej o dwa stopnie
Różnica jest wartością mniejszą niż -1,0 g/dl	Zwiększyć dawkę o jeden stopień	Zwiększyć dawkę o jeden stopień	Brak zmiany	

Dawka roksadustatu nie powinna być dostosowywana częściej niż raz na 4 tygodnie. Jednak, jeżeli stężenie Hb zwiększy się o ponad 2 g/dl w dowolnym momencie 4-tygodniowego okresu, należy niezwłocznie zmniejszyć dawkę o jeden stopień.

¹Zmiana stężenia hemoglobiny (Hb) w okresie poprzednich 4 tygodni = (obecna wartość stężenia Hb) – (poprzednia wartość stężenia Hb uzyskana 4 tygodnie temu).

Jeżeli wymagane jest dalsze zmniejszenie dawki u pacjenta już przyjmującego najniższą dawkę (20 mg trzy razy na tydzień) nie należy zmniejszać dawki 20 mg poprzez przełamanie tabletki, ale należy zmniejszyć częstość podawania dawki do dwóch razy na tydzień. Jeżeli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki, można dodatkowo zmniejszyć częstość dawkowania do jednego razu na tydzień.

Dawka podtrzymująca

Po ustabilizowaniu docelowych stężeń Hb do wartości od 10 do 12 g/dl stężenia Hb należy nadal regularnie monitorować i przestrzegać zasad dostosowywania dawki (patrz Tabela 2).

Pacjenci rozpoczynający dializowanie podczas leczenia roksadustatem

Nie jest wymagane szczególne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z PChN, którzy rozpoczynają dializowanie w trakcie leczenia roksadustatem. Należy przestrzegać zasad dostosowywania dawki (patrz Tabela 2).

Jednoczesne stosowanie roksadustatu z induktorami lub inhibitorami

Po rozpoczęciu lub odstawieniu jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami (np. gemfibrozyl) lub induktorami (np. ryfampicyna) CYP2C8 lub inhibitorami (np. probenecyd) UGT1A9: należy rutynowo monitorować stężenia Hb i przestrzegać zasad dostosowywania dawki (patrz Tabela 2; patrz również punkty 4.5 oraz 5.2).

Maksymalna zalecana dawka

Pacjenci niedializowani nie powinni stosować dawki roksadustatu większej niż 3 mg/kg masy ciała lub 300 mg trzy razy na tydzień, zależnie od tego, która wartość jest mniejsza.

Pacjenci dializowani nie powinni stosować dawki roksadustatu większej niż 3 mg/kg masy ciała lub 400 mg trzy razy na tydzień, zależnie od tego, która wartość jest mniejsza.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki i gdy pozostał ponad 1 dzień do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki, pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej. Jeżeli do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostał jeden dzień lub mniej, pominiętą dawkę należy pominąć, a następną dawkę przyjąć

kolejnego zaplanowanego dnia. W każdej z powyższych sytuacji należy następnie wznowić regularny schemat dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Należy zachować ostrożność przepisując roksadustat pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Rozpoczynając leczenie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh) należy zmniejszyć dawkę początkową o połowę lub do dawki najbliższej połowie dawki początkowej. Produkt leczniczy Evrenzo nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), ponieważ w tej grupie pacjentów nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności roksadustatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Evrenzo należy przyjmować doustnie z posiłkiem lub bez. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich żuć, łamać, ani kruszyć ze względu na brak danych klinicznych dotyczących takiego sposobu przyjmowania tabletek oraz w celu ochrony wrażliwego na światło rdzenia tabletki przed fotodegradacją.

Tabletki należy przyjmować co najmniej 1 godzinę po podaniu środków wiążących fosforany (z wyjątkiem lantanu) lub innych produktów leczniczych zawierających kationy wielowartościowe takie jak wapń, żelazo, magnez lub glin (patrz punkty 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Evrenzo jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i śmiertelności

Ogólnie, ryzyko bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności w przypadku leczenia roksadustatem oszacowano jako porównywalne z ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz śmiertelności w przypadku terapii ESA na podstawie danych z bezpośredniego porównania obu terapii (patrz punkt 5.1). Ponieważ u pacjentów z niedokrwistością związaną z PChN i nie poddawanych dializom powyższego ryzyka w porównaniu z placebo nie można było oszacować z wystarczającą pewnością, decyzja o leczeniu tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na podobnych ocenach, jakie byłyby stosowane przed leczeniem za pomocą ESA. Ponadto zidentyfikowano kilka czynników, które mogą przyczyniać się do spowodowania takiego ryzyka, w tym brak odpowiedzi na leczenie i zmianę leczenia stabilnych pacjentów dializowanych leczonych ESA (patrz punkty 4.2 i 5.1). W przypadku braku odpowiedzi, nie należy kontynuować leczenia roksadustatem po 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.2). Zmianę leczenia u stabilnych pacjentów dializowanych otrzymujących ESA należy rozważać jedynie, gdy występuje ważny powód kliniczny (patrz punkt 4.2). U stabilnych

niedializowanych pacjentów z niedokrwistością związaną z PChN otrzymujących ESA nie można było oszacować tego ryzyka, ponieważ tacy pacjenci nie byli badani. Decyzja o leczeniu tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Zakrzepowe zdarzenia naczyniowe

Należy dokładnie rozważyć stosunek zgłaszanego ryzyka zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (ang. thrombotic vascular events, TVE) do korzyści wynikających z leczenia roksadustatem, zwłaszcza u pacjentów z już istniejącymi czynnikami ryzyka TVE, w tym otyłością i wcześniejszymi TVE w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich [ang. deep vein thrombosis, DVT] i zatorowość płucna [ang. pulmonary embolism, PE]). Zakrzepica żył głębokich była zgłaszana jako częsta, a zatorowość płucna jako niezbyt częsta wśród pacjentów w badaniach klinicznych. Większość zdarzeń DVT i PE była ciężka.

Zakrzepica dostępu naczyniowego (ang. vascular access thrombosis, VAT) była zgłaszana w badaniach klinicznych jako bardzo częsta wśród pacjentów z PChN poddawanych dializie (patrz punkt 4.8).

U dializowanych pacjentów z PChN częstość występowania VAT u pacjentów leczonych roksadustatem była najwyższa w pierwszych 12 tygodniach po rozpoczęciu leczenia przy wartościach Hb ponad 12 g/dl i przy wzroście stężenia Hb o ponad 2 g/dl w ciągu 4 tygodni. Aby uniknąć stężeń Hb powyżej 12 g/dl i wzrostu Hb o ponad 2 g/dl w ciągu 4 tygodni zaleca się monitorowanie stężeń Hb i dostosowanie dawki zgodnie z zasadami dostosowywania dawki (patrz Tabela 2).

Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi TVE powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej. Decyzja o przerwaniu lub odstawieniu leczenia powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Napady drgawkowe

Napady drgawkowe były zgłaszane jako częste wśród pacjentów otrzymujących roksadustat w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Roksadustat należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (drgawki lub ataki drgawkowe), padaczką lub schorzeniami związanymi z predyspozycją do napadów drgawkowych, takimi jak zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Decyzja o przerwaniu lub odstawieniu leczenia powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Ciężkie zakażenia

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenia dróg moczowych. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zakażenia powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej.

Posocznica

Posocznica była jednym z najczęściej zgłaszanych ciężkich zakażeń i obejmowała zdarzenia śmiertelne. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi posocznicy (np. zakażenia rozprzestrzeniającego się na cały organizm w połączeniu z niskim ciśnieniem krwi i możliwością niewydolności narządowej) powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej.

Wtórna niedoczynność tarczycy

Zgłaszano przypadki wtórnej niedoczynności tarczycy podczas stosowania roksadustatu (patrz punkt 4.8). Reakcje te były przemijające i ustępowały po odstawieniu roksadustatu. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Niewystarczająca odpowiedź na leczenie

Niewystarczająca odpowiedź na leczenie roksadustatem wymaga szybkiego zidentyfikowania przyczyn. Należy skorygować niedobory żywieniowe. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, utajonej utraty krwi, hemolizy,

ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. W ramach badania należy uwzględnić liczbę retikulocytów. Jeżeli wykluczono typowe przyczyny braku odpowiedzi a pacjent ma retikulocytopenię, należy rozważyć badanie szpiku kostnego. W przypadku braku możliwej do zidentyfikowania przyczyny niewystarczającej odpowiedzi na terapię nie należy kontynuować leczenia Evrenzo dłużej niż 24 tygodnie od rozpoczęcia leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania roksadustatu pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh). Produkt leczniczy Evrenzo nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Ciąża i antykoncepcja

Nie należy rozpoczynać leczenia roksadustatem u kobiet planujących zajście w ciążę, w trakcie ciąży lub gdy w trakcie ciąży rozpoznana zostanie niedokrwistość związana z PChN. W takich przypadkach należy rozpocząć alternatywne leczenie, jeżeli jest to zasadne. Jeżeli ciąża wystąpi w trakcie podawania roksadustatu, należy przerwać terapię i rozpocząć alternatywne leczenie, jeżeli jest to zasadne. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Evrenzo (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Niewłaściwe stosowanie

Niewłaściwe stosowanie może prowadzić do nadmiernego wzrostu hematokrytu. Może to być związane z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Evrenzo zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Evrenzo zawiera barwnik aluminiowy Czerwień Allura AC (patrz punkt 6.1), który może powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy Evrenzo zawiera śladowe ilości lecytyny sojowej. Pacjenci mający uczulenie na orzeszki ziemne lub soję nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na roksadustat

Środki wiążące fosforany i inne produkty zawierające kationy wielowartościowe

Jednoczesne podawanie roksadustatu ze środkami wiążącymi fosforany (węglan sewelameru lub octan wapnia) zdrowym ochotnikom zmniejszyło wartość AUC roksadustatu o odpowiednio 67% i 46% oraz C_{max} o odpowiednio 66% i 52%. Roksadustat może tworzyć chelat z kationami wielowartościowymi, takimi jak środki wiążące fosforany lub inne produkty zawierające wapń, żelazo, magnez lub glin. Naprzemienne podawanie środków wiążących fosforany (w odstępie co najmniej 1 godziny) nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na roksadustat pacjentów z PChN. Roksadustat należy przyjmować co najmniej 1 godzinę po podaniu środków wiążących fosforany lub innych produktów leczniczych bądź suplementów zawierających kationy wielowartościowe (patrz punkt 4.2).

Ograniczenie to nie dotyczy węglanu lantanu, ponieważ jednoczesne podawanie roksadustatu z węglanem lantanu nie powodowało istotnej klinicznie zmiany ekspozycji na roksadustat w osoczu.

Modyfikatory aktywności CYP2C8 lub UGT1A9

Roksadustat jest substratem CYP2C8 oraz UGT1A9. Jednoczesne podawanie roksadustatu z gemfibrozylem (inhibitor CYP2C8 i OATP1B1) lub probenecydem (inhibitor UGT i OAT1/OAT3) zdrowym ochotnikom zwiększało wartość AUC roksadustatu 2,3-krotnie oraz wartość C_{max} 1,4-krotnie. Po rozpoczęciu lub odstawieniu jednoczesnego leczenia gemfibrozylem, probenecydem, innymi silnymi inhibitorami lub induktorami CYP2C8 lub innymi silnymi inhibitorami UGT1A9

należy monitorować stężenia Hb. Na podstawie monitorowania Hb należy dostosować dawkę roksadustatu zgodnie z zasadami dostosowywania dawki (patrz Tabela 2).

Wpływ roksadustatu na inne produkty lecznicze

Substraty OATP1B1 lub BCRP

Roksadustat jest inhibitorem BCRP oraz OATP1B1. Te transportery odgrywają ważną rolę w wychwycie jelitowym i wątrobowym oraz wypływie statyn. Jednoczesne podawanie 200 mg roksadustatu z symwastatyną zdrowym ochotnikom zwiększało wartości AUC i C_{max} symwastatyny odpowiednio 1,8- i 1,9-krotnie oraz wartości AUC i C_{max} kwasu symwastatyny (czynnego metabolitu symwastatyny) odpowiednio 1,9- i 2,8-krotnie. Stężenia symwastatyny i kwasu symwastatyny rosły również, gdy symwastatyna była podawana 2 godziny przed bądź 4 lub 10 godzin po roksadustacie. Jednoczesne podawanie 200 mg roksadustatu z rosuwastatyną zwiększało wartości AUC i C_{max} rosuwastatyny odpowiednio 2,9- i 4,5-krotnie. Jednoczesne podawanie 200 mg roksadustatu z atorwastatyną zwiększało wartości AUC i C_{max} atorwastatyny odpowiednio 2,0- i 1,3-krotnie.

Przewiduje się również interakcje z innymi statynami. Podczas jednoczesnego podawania z roksadustatem należy uwzględnić tę interakcję, monitorować działania niepożądane związane ze statynami i konieczność zmniejszenia dawki statyn. Przy podejmowaniu decyzji o odpowiedniej dawce statyn u poszczególnych pacjentów należy odnieść się do informacji o produkcie dotyczących statyn.

Roksadustat może zwiększyć ekspozycję osoczną na inne produkty lecznicze, które są substratami BCRP lub OATP1B1. Należy monitorować możliwe działania niepożądane jednocześnie podawanych produktów leczniczych i odpowiednio dostosować dawkę.

Roksadustat i ESA

Nie zaleca się jednoczesnego podawania roksadustatu i ESA, ponieważ skojarzenie to nie było badane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża, kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja

Brak danych dotyczących stosowania roksadustatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Roksadustat jest przeciwwskazany do stosowania podczas trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie roksadustatu nie jest zalecane w trakcie pierwszego i drugiego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Jeżeli ciąża wystąpi w trakcie podawania produktu leczniczego Evrenzo, należy przerwać terapię i rozpocząć leczenie alternatywne, jeżeli jest to zasadne (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy roksadustat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały przenikanie roksadustatu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Evrenzo jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu roksadustatu na płodność samców i samic. Jednak stwierdzono zmiany narządów rozrodczych samców szczurów. Możliwy wpływ roksadustatu na płodność mężczyzn jest obecnie nieznany. W dawce toksycznej dla ciężarnych samic zaobserwowano zwiększoną utratę zarodków (patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Evrenzo.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Roksadustat wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia produktem leczniczym Evrenzo zgłaszano napady drgawkowe (patrz punkt 4.4). Dlatego należy zachować ostrożność podczas kierowania pojazdami lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Evrenzo oceniono u 3542 pacjentów niedializowanych (ang. non-dialysis dependent, NDD) oraz 3353 pacjentów dializowanych (ang. dialysis dependent, DD) z niedokrwistością i PChN, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę roksadustatu.

Najczęstszymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi związanymi z roksadustatem były nadciśnienie tętnicze (13,9%), zakrzepica dostępu naczyniowego (12,8%), biegunka (11,8%), obrzęk obwodowy (11,7%), hiperkaliemia (10,9%) i nudności (10,2%).

Najczęstszymi ($\geq 1\%$) ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z roksadustatem były posocznica (3,4%), hiperkaliemia (2,5%), nadciśnienie tętnicze (1,4%) i zakrzepica żył głębokich (1,2%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu wymieniono w tym punkcie według kategorii częstości.

Kategorie częstości są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC)	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Posocznica
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Wtórna niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Napady drgawkowe, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze, zakrzepica dostępu naczyniowego (VAT) ¹
	Często	Zakrzepica żył głębokich (DVT)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, biegunka
	Często	Zaparcie, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Uogólnione złuszczące zapalenie skóry (ang. dermatitis exfoliative generalised, DEG)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Hiperbilirubinemia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej, śródpiersia	Niezbyt często	Zatorowość płucna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego (ang. thyroid stimulating hormone, TSH) we krwi

¹To działanie niepożądane odnosi się do pacjentów z PChN, którzy byli dializowani podczas przyjmowania roksadustatu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakrzepowe zdarzenia naczyniowe

U niedializowanych pacjentów z PChN przypadki DVT były niezbyt częste i występowały u 1,0% (0,6 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem i u 0,2% (0,2 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie placebo. U dializowanych pacjentów z PChN przypadki DVT występowały u 1,3% (0,8 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem i u 0,3% (0,1 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie ESA (patrz punkt 4.4).

U niedializowanych pacjentów z PChN zatorowość płucną obserwowano u 0,4% (0,2 pacjenta ze zdarzeniem na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem w porównaniu do 0,2% (0,1 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie placebo. U dializowanych pacjentów z PChN zatorowość płucną obserwowano u 0,6% (0,3 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem w porównaniu do 0,5% (0,3 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie ESA (patrz punkt 4.4).

U dializowanych pacjentów z PChN zakrzepicę dostępu naczyniowego obserwowano u 12,8% (7,6 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem w porównaniu do 10,2% (5,4 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie ESA (patrz punkt 4.4).

Napady drgawkowe

U niedializowanych pacjentów z PChN napady drgawkowe występowały u 1,1% (0,6 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem i u 0,2% (0,2 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

U dializowanych pacjentów z PChN napady drgawkowe występowały u 2,0% (1,2 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem i u 1,6% (0,8 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie ESA (patrz punkt 4.4).

Posocznica

U niedializowanych pacjentów z PChN posocznicę obserwowano u 2,1% (1,3 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem w porównaniu do 0,4% (0,3 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie placebo. U dializowanych pacjentów posocznicę obserwowano u 3,4% (2,0 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem w porównaniu do 3,4% (1,8 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie ESA (patrz punkt 4.4).

Reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano uogólnione złuszczone zapalenie skóry, zaliczane do ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions - SCAR), dla którego wykazano związek z leczeniem roksadustatem (częstość występowania nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

U zdrowych ochotników pojedyncze, większe od leczniczych dawki roksadustatu 5 mg/kg (do 510 mg) powodowały przemijające zwiększenie częstości akcji serca, zwiększoną częstość bólu mięśni szkieletowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, bóle głowy, częstoskurcz zatokowy i, rzadziej, niskie ciśnienie tętnicze krwi. Wszystkie te zdarzenia nie były ciężkie. Przedawkowanie roksadustatu może spowodować zwiększenie stężeń Hb powyżej pożądanej wartości (10–12 g/dl), co można leczyć przez odstawienie lub zmniejszenie dawki roksadustatu (patrz punkt 4.2) i uważne monitorowanie oraz leczenie zgodnie ze wskazaniem klinicznym. Roksadustat i jego metabolity nie są w istotnym stopniu usuwane przez hemodializę (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwko niedokrwistości, inne leki przeciwko niedokrwistości, kod ATC: B03XA05.

Mechanizm działania

Roksadustat jest inhibitorem hydroksylazy prolilowej (ang. prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI), czynnika indukowanego hipoksją. Aktywność enzymów HIF-PH kontroluje wewnątrzkomórkowe stężenia HIF, czynnika transkrypcyjnego, który reguluje ekspresję genów uczestniczących w erytropoezie. Aktywacja szlaku HIF jest ważna w odpowiedzi adaptacyjnej na hipoksję mającej na celu zwiększenie produkcji krwinek czerwonych. Dzięki odwracalnej inhibicji HIF-PH roksadustat stymuluje skoordynowaną odpowiedź erytropoetyczną, która obejmuje zwiększenie stężenia endogennej erytropoetyny (ang. endogenous erythropoietin, EPO) w osoczu, regulację białek transportujących żelazo oraz zmniejszenie stężenia hepcydyny (białka regulującego żelazo, którego stężenie rośnie w przebiegu stanu zapalnego w PChN). W efekcie uzyskuje się lepszą dostępność biologiczną żelaza, zwiększoną produkcję Hb oraz zwiększenie masy krwinek czerwonych.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na QTc i częstość akcji serca

Szczegółowe badanie odstępu QT (TQT) u zdrowych ochotników otrzymujących roksadustat w pojedynczej dawce terapeutycznej 2,75 mg/kg i pojedynczej, większej od leczniczej dawce 5 mg/kg (do 510 mg) nie wykazało wydłużenia odstępu QTc. To samo dokładne badanie QT wykazało skorygowany względem placebo wzrost częstości akcji serca o 9 do 10 ud./min w 8 do 12 godzin po podaniu dawki 2,75 mg/kg i 15 do 18 ud./min w 6 do 12 godzin po podaniu dawki 5 mg/kg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Program badawczy w leczeniu niedokrwistości związanej z PChN

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania roksadustatu oceniano przez co najmniej 52 tygodnie w trakcie prowadzonego globalnie programu obejmującego 8 wieloośrodkowych i randomizowanych badań 3. fazy u niedializowanych (ang. non-dialysis dependent, NDD) i dializowanych (ang. dialysis dependent, DD) pacjentów z niedokrwistością związaną z PChN (patrz Tabela 4).

Trzy badania z udziałem pacjentów niedializowanych (NDD) z PChN w stadium 3–5 było badaniami prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanymi placebo (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) a jedno badanie było otwartym badaniem kontrolowanym ESA (DOLOMITES, 1517-CL-0610) z darbepoetyną alfa jako komparatorem. Wszystkie badania u pacjentów NDD oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania roksadustatu u pacjentów nieleczonych ESA, na podstawie korekty, a następnie utrzymywania stężenia Hb w zakresie docelowym od 10 do 12 g/dl (warunki korekty Hb).

Cztery otwarte badania z udziałem pacjentów dializowanych (DD) kontrolowane ESA (kontrola: epoetyna alfa i (lub) darbepoetyna alfa) u pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w różnych warunkach:

- w warunkach korekty Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- w warunkach konwersji z ESA; konwersja pacjentów z leczenia ESA w celu utrzymywania stężenia Hb w zakresie docelowym (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- lub łączących korektę stężenia Hb i konwersji z ESA (ROCKIES, D5740C00002).

Pacjenci w badaniach NDD mieli PChN w stadium 3 do 5 i nie byli poddawani dializom. Wszyscy pacjenci mieli średnią wartość Hb $\leq 10,0$ g/dl, z wyjątkiem pacjentów w badaniu DOLOMITES (1517-CL-0610), w którym akceptowalna była średnia wartość Hb $\leq 10,5$ g/dl. Wymagano, aby stężenia ferrytyny wynosiły ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) lub ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517CL0610). Pacjenci nie

mogli otrzymywać żadnego leczenia ESA w ciągu 12 tygodni przed randomizacją z wyjątkiem uczestników badania (OLYMPUS, D5740C00001), w którym dopuszczono leczenie ESA do 6 tygodni przed randomizacją.

Pacjenci w badaniach DD musieli być poddawani dializie: pacjenci stabilni (ang. stable DD) w badaniu PYRENEES (1517-CL-0613) byli definiowani jako dializowani stale od co najmniej 4 miesięcy; pacjenci rozpoczynający program dializ (ang. incident DD, ID DD) w badaniu HIMALAYAS (FGCL-4592-063) byli definiowani jako dializowani co najmniej 2 tygodnie, ale nie dłużej niż 4 miesiące. W badaniach SIERRAS (FGCL-4592-064) i ROCKIES (D5740C00002) udział brali zarówno pacjenci stabilni (około 80% do 90%), jak i rozpoczynający program dializ (około 10% do 20%). U wszystkich pacjentów stężenie ferrytyny musiało wynosić ≥ 100 ng/ml. Wszyscy pacjenci musieli przyjmować dożylnie lub podskórnie ESA przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem pacjentów w badaniu HIMALAYAS (FGCL4592063), które wyłączało pacjentów wcześniej otrzymujących jakiegokolwiek leczenia ESA w ciągu 12 tygodni przed randomizacją.

Leczenie roksadustatem przebiegało zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w punkcie 4.2. Dane demograficzne i wszystkie wyjściowe charakterystyki pacjentów w poszczególnych badaniach były porównywalne między grupami roksadustatu i kontrolnymi. Mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła od 55 do 69 lat, z wartościami od 16,6% do 31,1% w zakresie wiekowym od 65 do 74 lat i od 6,8% do 35% w przypadku wieku ≥ 75 lat. Odsetek pacjentek płci żeńskiej wahał się od 40,5% do 60,7%. Najczęściej reprezentowanymi rasami w badaniach były biała, czarna lub afroamerykańska i azjatycka. Najczęstszą etiologią PChN była cukrzyca i nefropatia nadciśnieniowa. Mediana stężeń Hb wahała się od 8,60 do 10,78 g/dl. Około 50–60% pacjentów niedializowanych i 80–90% pacjentów dializowanych nie miało niedoborów żelaza na początku badania.

Dane z siedmiu badań klinicznych 3. fazy zgrupowano dla dwóch oddzielnych populacji (trzy badania u pacjentów niedializowanych i cztery badania u dializowanych) (patrz Tabela 4).

Trzy badania kontrolowane placebo z udziałem pacjentów niedializowanych (2386 pacjentów otrzymywało roksadustat, a 1884 pacjentów otrzymywało placebo) włączono do grupy NDD. Dane z kontrolowanego ESA badania 3. fazy DOLOMITES (1517-CL-0610; u pacjentów niedializowanych 323 pacjentów otrzymujących roksadustat i 293 pacjentów otrzymujących darbepoetynę alfa) nie zostały włączone do sumarycznych analiz dotyczących pacjentów niedializowanych, ponieważ jest to jedyne otwarte badanie z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie w takiej populacji.

Cztery badania z udziałem pacjentów dializowanych, kontrolowane ESA (2354 pacjentów otrzymujących roksadustat, 2360 pacjentów otrzymujących ESA [epoetyna alfa i/lub darbepoetyna alfa]) włączono do grupy DD. W grupie pacjentów dializowanych DD utworzono dwie podgrupy w celu odzwierciedlenia dwóch różnych warunków leczenia:

- Pacjentów w populacji DD, którzy byli dializowani przez okres dłuższy niż 2 tygodnie i krótszy niż 4 miesiące i których określono jako pacjentów rozpoczynających program dializ (ang. incident DD, ID DD), odzwierciedlających warunki korekty stężenia Hb (grupa ID DD).
- Pacjentów dializowanych dłużej niż cztery miesiące, których określono jako stabilnych (ang. stable DD) odzwierciedlających warunki konwersji z ESA (grupa stabilna DD).

Tabela 4. Omówienie programu badań 3. fazy roksadustatu w niedokrwistości związanej z PChN

Badania u pacjentów NDD				
	Badania kontrolowane placebo (grupa NDD)			Grupa kontrolna przyjmująca ESA (darbepoetyna alfa)
Warunki	Korekta Hb			
Badanie	ALPS	ANDES	OLYMPUS	DOLOMITES

	(1517-CL-0608)	(FGCL-4592--060)	(D5740C00001)	(1517-CL--0610)
Randomizowane (roksadustat/ produkt porównawczy)	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1384/1376)	616 (323/293)
Badania u pacjentów DD				
	Badania z grupą kontrolną przyjmującą ESA (grupa DD) (epoetyna alfa lub darbepoetyna alfa)			
Warunki	Konwersja z ESA		Korekta Hb	Konwersja z ESA i korekta Hb
Badanie	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomizowane (roksadustat/ produkt porównawczy)	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1048/1053)

DD: pacjenci dializowani; ESA: czynnik stymulujący erytropoezę; Hb: hemoglobina; NDD: pacjenci niedializowani.

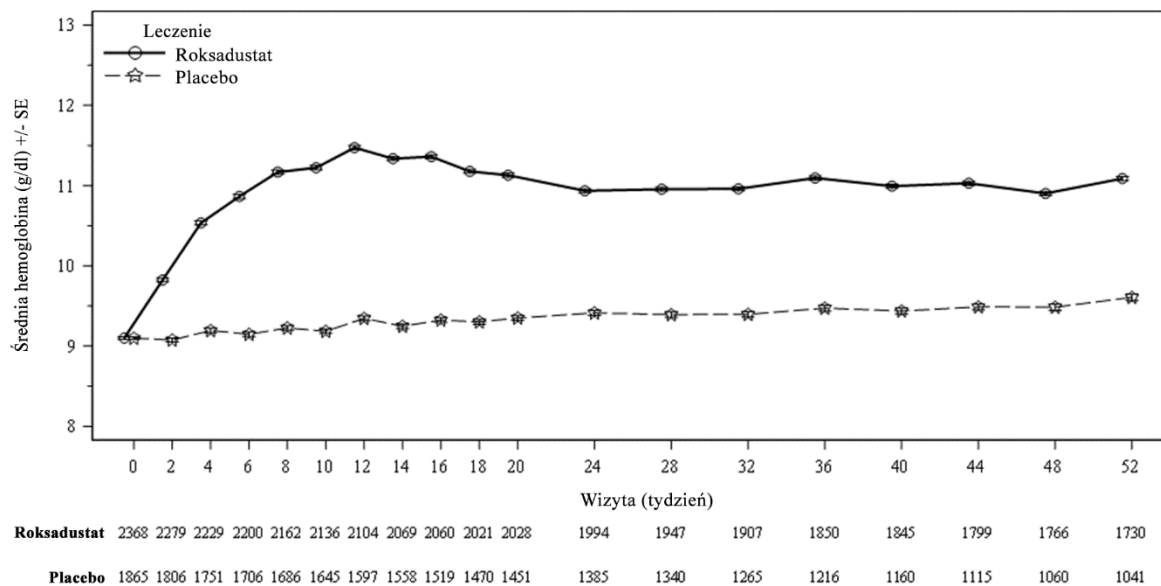
Pacjenci niedializowani (NDD) z PChN

Wyniki skuteczności

Zmiany stężenia Hb w trakcie leczenia

W badaniach klinicznych roksadustat był skuteczny w osiągnięciu i utrzymywaniu docelowych stężeń Hb (10–12 g/dl) u niedializowanych pacjentów z PChN i niedokrwistością (patrz Ryc. 1).

Ryc. 1. Średnia wartość (SE) Hb (g/dl) w czasie do tygodnia 52 (FAS); grupa NDD (korekta Hb)



FAS: cała populacja objęta analizą; Hb: hemoglobina; NDD: niedializowani; SE: błąd standardowy.

Kluczowe punkty końcowe skuteczności dotyczącej Hb u pacjentów NDD z PChN

U pacjentów NDD wymagających leczenia niedokrwistości w celu korekty Hb odsetek pacjentów osiągających odpowiedź Hb w trakcie pierwszych 24 tygodni był wyższy w grupie leczonej roksadustatem (80,2%) w porównaniu do placebo (8,7%). W grupie leczonej roksadustatem w tygodniach od 28 do 36 obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia Hb w porównaniu do wartości początkowej (1,91 g/dl) w porównaniu z placebo, gdzie ta różnica wyniosła 0,14 g/dl, a dolna

granica 95% przedziału ufności jest większa od 1. W badaniach NDD mediana czasu do uzyskania zwiększenia stężenia Hb o co najmniej 1 g/dl wyniosła 4,1 tygodnia (patrz Tabela 5).

W otwartym badaniu u pacjentów niedializowanych DOLOMITES (1517-CL-0610) z grupą kontrolną otrzymującą ESA odsetek pacjentów osiągających odpowiedź Hb w trakcie pierwszych 24 tygodni był nie mniejszy w grupie roksadustatu (89,5%) w porównaniu z darbepoetyną alfa (78%) (patrz Tabela 5).

Tabela 5. Kluczowe punkty końcowe skuteczności Hb (NDD)

Populacja	Pacjenci NDD PChN			
	Korekta Hb		Korekta Hb	
Warunki	Grupa NDD (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
Punkt końcowy/ Parametr	Roksadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roksadustat n = 286	Darbepoetyna alfa n = 273
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź Hb^a				
Pacjenci odpowiadający, n (%) [95% CI]	1899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Różnica odsetek [95% CI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Iloraz szans [95% CI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
Wartość p	< 0,0001		ND	
Zmiana Hb od wartości wyjściowej (g/dl)^b				
Średnia (SD) wyjściowa	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Średnia (SD) CFB	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Średnia LS	1,91	0,14	1,85	1,84
Różnica średniej LS [95% CI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
Wartość p	< 0,0001		0,844	

CFB: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej; CI: przedział ufności; PChN: przewlekła choroba nerek; FAS: cała populacja objęta analizą; Hb: hemoglobina; LS: najmniejsze kwadraty; ND: nie wykonano; NDD: niedializowani; PPS: populacja zgodna z protokołem; SD: odchylenie standardowe.

^aOdpowiedź Hb w ciągu pierwszych 24 tygodni

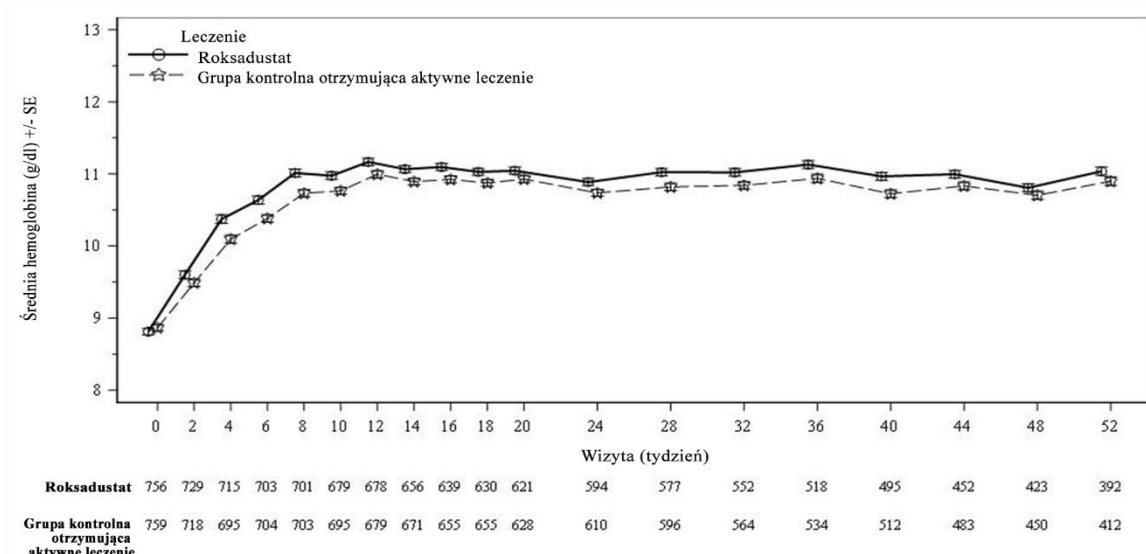
^bRóżnica Hb pomiędzy wartością wyjściową a wartością w tygodniach od 28 do 36

Pacjenci dializowani (DD) z PChN

Zmiany stężenia Hb w trakcie leczenia

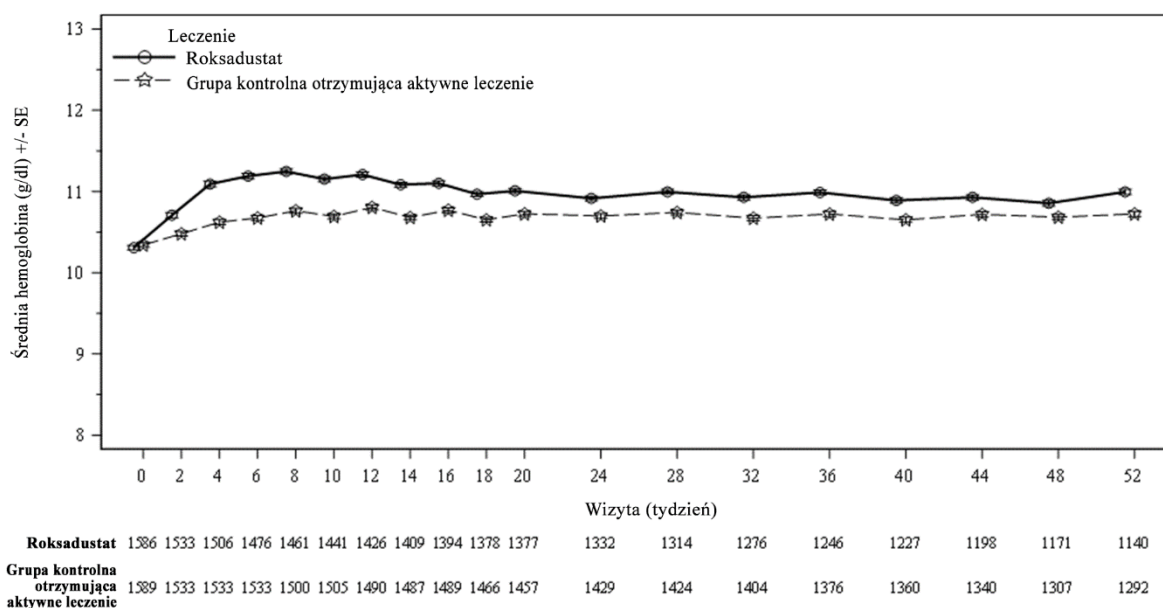
W badaniach klinicznych roksadustat był skuteczny w osiągnięciu i utrzymywaniu docelowych stężeń Hb (10–12 g/dl) u pacjentów poddawanych dializie niezależnie od wcześniejszego leczenia ESA (patrz Rycina 2 i 3).

Rycina 2. Średnia wartość (SE) Hb do tygodnia 52 (FAS); podgrupa ID DD (korekta Hb)



DD: dializowani; FAS: cała populacja objęta analizą; Hb: hemoglobina; ID: rozpoczynający program dializ; SE: błąd standardowy.

Rycina 3. Średnia wartość (SE) Hb (g/dl) w czasie do tygodnia 52 (FAS); podgrupa stabilna DD (przejście z ESA)



DD: dializowani; ESA: czynnik stymulujący erytropoezę; FAS: cała populacja objęta analizą; Hb: hemoglobina; SE: błąd standardowy

Kluczowe punkty końcowe skuteczności Hb u pacjentów DD z PChN

U pacjentów DD wymagających leczenia niedokrwistości w celu uzyskania pożądanego stężenia Hb i przechodzących z leczenia ESA obserwowano zwiększenie stężenia Hb w grupie roksadustatu w tygodniach od 28 do 36 w porównaniu z wartością początkową; wzrost ten był porównywalny do obserwowanego w grupie ESA i był powyżej wcześniej określonego marginesu nie mniejszej skuteczności -0,75 g/dl. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź Hb w trakcie pierwszych 24 tygodni był podobny w grupach roksadustatu i ESA (patrz Tabela 6).

Tabela 6. Kluczowe punkty końcowe skuteczności Hb (DD)

Populacja	Pacjenci DD			
	Korekta Hb		Konwersja z ESA	
	Grupa ID DD (FAS/PPS)		Grupa stabilna DD (PPS)	
Punkt końcowy/ Parametr	Roksadustat n = 756	ESA n = 759	Roksadustat n = 1 379	ESA n = 1 417
Zmiana Hb od wartości początkowej (g/dl)				
Średnia (SD) wyjściowa	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Średnia (SD) CFB	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Średnia LS	2,17	1,89	0,58	0,28
Różnica średniej LS [95% CI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
Wartość p	0,0013		< 0,0001	
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź Hb^{a, b}				
Pacjenci odpowiadający, 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]
Różnica odsetek [95% CI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Iloraz szans [95% CI]	ND		ND	
Wartość p	ND		ND	

CFB: zmiana od wartości wyjściowej; CI: przedział ufności; PChN: przewlekła choroba nerek; DD: dializowani; ESA: czynnik stymulujący erytropoezę; FAS: cała populacja objęta analizą; Hb: hemoglobina; ID: rozpoczynający program dializ; LS: najmniejsze kwadraty; ND: nie wykonano; PPS: populacja zgodna z protokołem; SD: odchylenie standardowe.

^a Hb w zakresie docelowym od 10,0 do 12,0 g/dl w tygodniach od 28 do 36 bez otrzymywania terapii ratunkowej w ciągu 6 tygodni przed i w trakcie tego 8-tygodniowego okresu oceny.

^b Dane w grupie ID DD były analizowane jedynie dla tygodni od 28 do 52.

Terapia ratunkowa, przetoczenie krwinek czerwonych (ang. Red Blood Cells, RBC) i dożylnie podanie żelaza

Wpływ leczenia roksadustatem na stosowanie terapii ratunkowej, przetoczenie RBC i dożylnie podanie żelaza przedstawiono w Tabeli 7 (NDD) i Tabeli 8 (DD). W badaniach klinicznych roksadustat zmniejszał stężenie hepcydyny (regulator metabolizmu żelaza), zmniejszał stężenie ferrytyny, zwiększał stężenie żelaza w surowicy, gdy saturacja transferryny była stała. Wszystkie te parametry oceniano w czasie jako wskaźniki gospodarki żelaza.

Cholesterol w formie lipoprotein o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein, LDL)

Wpływ leczenia roksadustatem na cholesterol w formie LDL przedstawiono w Tabelach 7 i 8. Występowało zmniejszenie średniej wartości stężenia LDL i lipoprotein o dużej gęstości (ang. high density lipoprotein, HDL) u pacjentów leczonych roksadustatem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo lub ESA. Wpływ na cholesterol w formie LDL był wyraźniejszy, prowadził do zmniejszenia wskaźnika LDL/HDL i był obserwowany niezależnie od stosowania statyn.

Tabela 7. Pozostałe punkty końcowe skuteczności: stosowanie terapii ratunkowej, comiesięczne dożylnie podawanie żelaza i zmiana cholesterolu LDL w porównaniu do wartości wyjściowej (NDD)

Populacja	Pacjenci NDD PChN			
	Korekta		Korekta	
	Grupa NDD (FAS)		DOLOMITES	
Punkt końcowy/parametr	Roksadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roksadustat n = 322	Darbepoetyna alfa
Liczba pacjentów otrzymujących terapię doraźną, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
Żelazo dożylnie	50 (2,1)	90 (4,8)		

Populacja	Pacjenci NDD PChN			
Interwencja	Korekta		Korekta	
Punkt końcowy/parametr	Grupa NDD (FAS)		DOLOMITES	
	Roksadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roksadustat n = 322	Darbepoetyna alfa
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Współczynnik ryzyka	0,19		ND	
95% CI	0,16; 0,23			
Wartość p	< 0,0001			
Liczba pacjentów otrzymujących żelazo dożylnie, n (%) ²	ND		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Współczynnik ryzyka			0,45	
95% CI			0,26; 0,78	
Wartość p			0,004	
Zmiana stężenia cholesterolu LDL w tygodniach od 12 do 28³ w porównaniu do wartości początkowej (mmol/l)				
Analiza przy użyciu ANCOVA				
Średnia LS	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95% CI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Różnica średniej LS (produkt porównawczy R)	-0,513		-0,403	
95% CI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
Wartość p	< 0,0001		< 0,001	

Wartości p przedstawione dla grupy NDD są nominalnymi wartościami p.

ANCOVA: analiza kowariancji; CI: przedział ufności; ESA: czynnik stymulujący erytropoezę; FAS: cała populacja objęta analizą; IR: częstość występowania (na 100 pacjentolat narażonych na ryzyko); IV: dożylnie; LDL: cholesterol w formie lipoprotein o małej gęstości; LS: najmniejsze kwadraty; ND: nie wykonano; NDD: niedializowani; R: roksadustat; RBC: krwinki czerwone;

¹W przypadku stosowania terapii ratunkowej grupa NDD była analizowana do tygodnia 52.

²W trakcie tygodni 1-36.

³Zmiana cholesterolu w formie LDL w stosunku do wartości wyjściowej była oceniana jedynie w tygodniu 24 w przypadku badania OLYMPUS (D5740C00001).

Tabela 8. Pozostałe punkty końcowe skuteczności: stosowanie terapii ratunkowej, comiesięczne dożylnie podawanie żelaza i zmiana cholesterolu w formie LDL w porównaniu do wartości wyjściowej (DD)

Populacja	Pacjenci DD PChN			
Interwencja	Korekta		Konwersja	
Punkt końcowy/ Parametr	Grupa ID DD (FAS)		Grupa stabilna DD (FAS)	
	Roksadustat n = 756	ESA n = 759	Roksadustat n = 1 586	ESA n = 1 589
Średnia miesięczna dawka żelaza podawanego dożylnie w tygodniach 28–52 (mg)¹				
N	606	621	1414	1486
Średnia (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Zmiana cholesterolu LDL w tygodniach od 12 do 28 w porównaniu do wartości wyjściowej (mmol/l)				
Analiza przy użyciu ANCOVA				
Średnia 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
Różnica średniej LS (produkt porównawczy R)	-0,453		-0,373	
95% CI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
Wartość p	< 0,0001		< 0,0001	

Wartości p przedstawione dla grupy ID DD i stabilnej DD są nominalnymi wartościami p. ANCOVA: analiza kowariancji; CI: przedział ufności; PChN: przewlekła choroba nerek; DD: dializowani; ESA: czynnik stymulujący erytropoezę; FAS: cała populacja objęta analizą; ID: rozpoczynający program dializ; IV: dożylnie; LDL: cholesterol w formie lipoprotein o małej gęstości; LS: najmniejsze kwadraty; R: roksadustat

¹Okres w badaniu PYRENEES (1517-CL-0613) wynosił do tygodnia 36, a okres w badaniu ROCKIES (D5740C0002) wynosił od tygodnia 36 do końca badania.

W badaniu SIERRAS (FGCL-4592-064) obejmującym pacjentów dializowanych znacząco mniejszy odsetek pacjentów miał przetaczane krwinki czerwone w trakcie leczenia w grupie otrzymującej roksadustat w porównaniu z grupą otrzymującą EPO-alfa (odpowiednio 12,5% vs 21,1%); wartość liczbowa różnicy uzyskana w badaniu ROCKIES (D5740C00002) nie była istotna statystycznie (9,8% vs 13,2%).

Wyniki zgłaszane przez pacjentów niedializowanych

W badaniu DOLOMITES (1517-CL-0610) została wykazana nie mniejsza skuteczność roksadustatu w porównaniu z darbepoetyną na podstawie wyników kwestionariuszy SF36 PF i SF36 VT.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów dializowanych

W badaniu PYRENEES (1517CL0613) została wykazana nie mniejsza skuteczność roksadustatu w porównaniu z ESA na podstawie wyników kwestionariuszy SF36 PF i SF36 VT oceniających zmiany w tygodniach od 12 do 28 w porównaniu do wartości wyjściowych.

Bezpieczeństwo kliniczne

Metaanaliza połączonych, medycznie potwierdzonych zdarzeń sercowo-naczyniowych

Metaanalizę medycznie potwierdzonych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE; obejmujące śmiertelność niezależnie od przyczyny [ang. all-cause mortality, ACM], zawał mięśnia sercowego, udar) i MACE+ (obejmujące ACM, zawał mięśnia

sercowego, udar i hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zastoinowej niewydolności serca) przeprowadzono u 8984 pacjentów biorących udział w programie badań 3. fazy.

Wyniki w zakresie MACE, MACE+ oraz ACM przedstawiono dla trzech zbiorów danych przy połączonym współczynniku ryzyka (HR) i jego 95% przedziału ufności (CI). Trzy zbiory danych obejmują:

- Połączony zbiór danych z badań kontrolowanych placebo, w warunkach korekty stężenia Hb u pacjentów niedializowanych (NDD) [obejmuje pacjentów z badań OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) oraz ALPS (1517-CL-0608); patrz Tabela 4]
- Połączony zbiór danych z badań kontrolowanych ESA, w warunkach korekty stężenia Hb u pacjentów NDD oraz ID-DD pochodzących z badań kontrolowanych ESA [obejmuje pacjentów z badań DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) oraz pacjentów ID DD z badań SIERRAS (FGCL-4592-064) i ROCKIES (D5740C00002); patrz Tabela 4]
- Połączony zbiór danych z badań kontrolowanych ESA w warunkach konwersji z ESA u stabilnych pacjentów dializowanych (DD) [obejmuje pacjentów z badania PYRENEES (1517-CL-0613) i stabilnych pacjentów DD z badań ROCKIES (D5740C00002) oraz SIERRAS (FGCL-4592-064); patrz Tabela 4]

MACE, MACE+ i ACM u niedializowanych pacjentów (NDD) z PChN w badaniach kontrolowanych placebo, w warunkach korekty stężenia Hb

U pacjentów NDD analiza MACE, MACE+ i ACM objęła wszystkie dane od rozpoczęcia leczenia w badaniu do 28 dni od zakończenia wydłużonego okresu obserwacji. Analiza w trakcie leczenia wykorzystywała model Coxa ważony odwrotnie pod względem prawdopodobieństwa cenzury (metoda IPCW), który ma na celu korektę różnic czasu obserwacji między roksadustatem i placebo w tym zidentyfikowane czynniki przyczyniające się do zwiększonego ryzyka i wczesnego odstawienia, zwłaszcza czynniki determinujące szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) oraz wartości wyjściowe Hb i w miarę upływu czasu. Wartości HR w przypadku analiz w trakcie leczenia wynosiły 1,26; 1,17 i 1,16 (patrz Tabela 9). Analizy ITT objęły wszystkie dane uzyskane od rozpoczęcia leczenia do końca okresu obserwacji bezpieczeństwa stosowania po zakończeniu leczenia. Analiza ITT została włączona w celu przedstawienia braku zrównoważenia rozkładu ryzyka na korzyść placebo w analizach w trakcie leczenia, jednak analizy ITT ogólnie wykazywały rozmycie wyniku leczenia badanym lekiem i w analizach ITT nie można całkowicie wykluczyć błędu systematycznego, zwłaszcza, że terapia ratunkowa ESA została wdrożona po zakończeniu leczenia w badaniu. Wartości HR wynosiły 1,10, 1,07 i 1,08 z górnymi granicami 95% CI odpowiednio 1,27, 1,21 i 1,26.

Tabela 9. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i śmiertelność w grupie NDD w warunkach korekty Hb kontrolowanej placebo

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roksadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roksadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884
W trakcie leczenia						
Liczba pacjentów ze zdarzeniami (%)	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						
Liczba pacjentów ze zdarzeniami (%)	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: śmiertelność niezależnie od przyczyny; ACM jest składnikiem MACE/MACE+. CI: przedział ufności; FAIR: częstość występowania skorygowana w trakcie obserwacji (liczba pacjentów ze zdarzeniami/100 pacjentolat); HR: współczynnik ryzyka; ITT: zgodnie z zamiarem leczenia; MACE: poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon, zawał mięśnia sercowego i (lub) udar niepowodujące śmierci); MACE+: poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej i (lub) zastoinowej niewydolności serca.

MACE, MACE+ i ACM u pacjentów z PChN niedializowanych (NDD) i rozpoczynających program dializ (ID-DD) w badaniach kontrolowanych ESA, w warunkach korekty stężenia Hb

W warunkach korekty Hb charakterystyki wyjściowe pacjentów NDD oraz ID-DD i częstość odstawienia leczenia były porównywalne w grupie pacjentów przyjmujących roksadustat i ESA. Analiza MACE, MACE+ i ACM obserwowanych w trakcie leczenia wykazała wartości HR 0,79; 0,78 i 0,78 z górnymi granicami 95% CI odpowiednio 1,02; 0,98 i 1,05 (patrz Tabela 10). Analiza w trakcie leczenia wspiera brak dowodów zwiększonego ryzyka bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego lub śmiertelności w przypadku roksadustatu w porównaniu z ESA u pacjentów z PChN wymagających korekty Hb.

Tabela 10. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i śmiertelność w warunkach korekty Hb kontrolowanej ESA

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadustat n = 1 083	ESA n = 1 059	Roksadustat n = 1 083	ESA n = 1 059	Roksadustat n = 1 083	ESA n = 1 059
W trakcie leczenia						
Liczba pacjentów ze zdarzeniami (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
IR	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (95% CI)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: śmiertelność niezależnie od przyczyny; ACM jest składnikiem MACE/MACE+. CI: przedział ufności; ESA: czynnik stymulujący erytropoezę; HR: współczynnik ryzyka; IR: częstość występowania (liczba pacjentów ze zdarzeniami/ 100 pacjentolat); MACE: poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon, zawał mięśnia sercowego i (lub) udar niepowodujące śmierci); MACE+: poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej i (lub) zastoinowej niewydolności serca

MACE, MACE+ oraz ACM u stabilnych pacjentów dializowanych (DD) z PChN w badaniach kontrolowanych ESA, w warunkach konwersji z ESA

U stabilnych pacjentów dializowanych przechodzących z ESA wyniki analizy zdarzeń MACE, MACE+ oraz ACE obserwowanych podczas leczenia wykazały wartości HR odpowiednio 1,18; 1,03 i 1,23 z górnymi granicami 95% CI dla HR równych 1,38; 1,19 i 1,49 (Tabela 11). Wyniki w Tabeli 11

należy interpretować ostrożnie, ponieważ pacjenci przypisani do grupy roksadustatu przechodzili z ESA na początku badania i wpływ nieodłącznego ryzyka związanego z przejściem na dowolne nowe leczenie w porównaniu z dotychczasowym leczeniem z ustabilizowanym stężeniem Hb może zakłócić obserwowane wyniki i tym samym nie można wiarygodnie ustalić żadnego porównania szacunkowych wartości skutków leczenia.

Tabela 11. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i śmiertelność w grupie DD w warunkach konwersji z ESA kontrolowanej ESA

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadustat n = 1 594	ESA n = 1 594	Roksadustat n = 1 594	ESA n = 1 594	Roksadustat n = 1 594	ESA n = 1 594
W trakcie leczenia						
Liczba pacjentów ze zdarzeniami (%)	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: śmiertelność niezależnie od przyczyny; ACM jest składnikiem MACE/MACE+. CI: przedział ufności; ESA: czynnik stymulujący erytropoezę; HR: współczynnik ryzyka; IR: częstość występowania (liczba pacjentów ze zdarzeniami/ 100 pacjentolat); MACE: poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon, zawał mięśnia sercowego i (lub) udar niepowodujące śmierci); MACE+: poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej i (lub) zastoinowej niewydolności serca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na roksadustat w osoczu (pole pod krzywą stężenia leku w osoczu w czasie [AUC] i maksymalne stężenia w osoczu [C_{max}]) są proporcjonalne do dawki w przedziale zalecanej dawki leczniczej. W schemacie dawkowania trzy razy na tydzień stężenia roksadustatu w osoczu w stanie stacjonarnym są osiągnięte w ciągu jednego tygodnia (3 dawki) przy minimalnej akumulacji. Farmakokinetyka roksadustatu nie zmieniała się w czasie.

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) są zazwyczaj osiągnięte po 2 godzinach od podania dawki na czczo.

Podawanie roksadustatu z jedzeniem zmniejszało wartość C_{max} o 25%, ale nie wpływało na wartość AUC w porównaniu z podaniem dawki na czczo. Dlatego roksadustat można przyjmować z posiłkiem lub bez (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Roksadustat jest w dużym stopniu (około 99%) wiązany z białkami osocza ludzkiego, głównie albuminą. Współczynnik stężenia roksadustatu we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,6. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 24 l.

Metabolizm

Dane *in vitro* wykazują, że roksadustat jest substratem enzymów CYP2C8 i UGT1A9, jak również BCRP, OATP1B1, OAT1 i OAT3. Roksadustat nie jest substratem OATP1B3 ani P-gp. Roksadustat jest głównie metabolizowany do hydroksy-roksadustatu i O-glukuronidu roksadustatu. Niezmieniony roksadustat był głównym składnikiem krążącym w osoczu ludzkim; niewykrywalny metabolit w osoczu ludzkim stanowił ponad 10% całkowitej ekspozycji na substancje związane z lekiem i nie zaobserwowano obecności metabolitów specyficznych dla ludzi.

Eliminacja

Średni efektywny okres półtrwania ($t_{1/2}$) roksadustatu wynosi około 15 godzin u pacjentów z PChN. Całkowity klirens (CL/F) roksadustatu wynosi 1,1 l/h u niedializowanych pacjentów z PChN i 1,4 l/h

u dializowanych pacjentów z PChN. Roksadustat i jego metabolity nie są w istotnym stopniu usuwane przez hemodializę.

Gdy znakowany radioizotopowo roksadustat podawano doustnie zdrowym ochotnikom, średni odzysk radioaktywności wynosił 96% (50% w kale, 46% w moczu). W kale 28% dawki było wydzielane jako niezmienny roksadustat. Mniej niż 2% dawki było odzyskiwane w moczu jako niezmienny roksadustat.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ wieku, płci, masy ciała i rasy

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki roksadustatu w zależności od wieku (≥ 18), płci, rasy, masy ciała, czynności nerek (eGFR) lub statusu dializacyjnego u dorosłych pacjentów z niedokrwistością związaną z PChN.

Hemodializa

U dializowanych pacjentów z PChN nie obserwowano wyraźnych różnic wartości parametrów farmakokinetycznych podczas podawania roksadustatu 2 godziny przed hemodializą lub 1 godzinę po hemodializie. Dializa jest nieistotną drogą dla całkowitego klirensu roksadustatu.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg roksadustatu średnia wartość AUC była o 23% większa, a średnia wartość C_{max} była o 16% mniejsza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) i prawidłową czynnością nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby i nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) i prawidłową czynnością nerek wartość AUC_{inf} niezwiązanego roksadustatu zwiększała się (+70%) w porównaniu ze zdrowymi uczestnikami.

Farmakokinetyka roksadustatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) nie była badana.

Interakcje lek-lek

Na podstawie danych *in vitro* roksadustat jest inhibitorem CYP2C8, BCRP, OATP1B1 oraz OAT3 (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie roksadustatu nie miało wpływu na farmakokinetykę rozyglitazonu (umiarkowanie czułego substratu CYP2C8). Roksadustat może być inhibitorem jelitowego, ale nie wątrobowego UGT1A1 i nie wykazywał jednoczesnej inhibicji innych enzymów metabolizujących CYP lub transporterów ani indukcji enzymów CYP w istotnych klinicznie stężeniach. Brak istotnego klinicznie wpływu przyjmowanego doustnie adsorpcyjnego węgla aktywnego lub omeprazolu na farmakokinetykę roksadustatu. Klopidogrel nie ma wpływu na ekspozycję na roksadustat u pacjentów z PChN.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczność po podaniu dawki wielokrotnej

W 26-tygodniowym przerywanym badaniu po podaniu szczurom Sprague Dawley lub Fisher wielokrotnej dawki roksadustatu w przybliżeniu od 4 do 6-krotnie przekraczającej całkowitą wartość AUC przy maksymalnie zalecanej dawce dla człowieka (ang. maximum recommended human dose, MRHD) obserwowano nieprawidłowości histopatologiczne, w tym uszkodzenia zastawki aortalnej i przedsionkowo-komorowej (AV). Wyniki te występowały u zwierząt żywych w momencie zakończenia badania, jak również w stanie agonialnym u zwierząt uśmierconych przedwcześnie. Ponadto skutki nie były całkowicie odwracalne, ponieważ występowały również u zwierząt pod koniec 30-dniowego okresu zdrowienia.

Nasilone działanie farmakologiczne powodowało nadmierną erytropoezę obserwowaną w badaniach toksyczności dawki wielokrotnej u zdrowych zwierząt.

Zmiany hematologiczne, takie jak zmniejszenie liczby krążących płytek krwi, jak również wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji i czasu protrombinowego, odnotowano u szczurów od około 2-krotności całkowitej wartości AUC przy dawce MRHD. Skrzepliny stwierdzono w szpiku

kosnym (ekspozycja układowa w przybliżeniu 7-krotność całkowitego AUC przy dawce MRHD u szczurów), nerkach (ekspozycja układowa w przybliżeniu 5 do 6-krotność całkowitego AUC przy dawce MRHD u szczurów), płucach (ekspozycja układowa w przybliżeniu 8 i 2-krotność całkowitego AUC przy dawce MRHD odpowiednio u szczurów i makaków jawańskich) i sercu (ekspozycje układowe w przybliżeniu 4 do 6-krotność całkowitego AUC przy dawce MRHD u szczurów).

Bezpieczeństwo stosowania dotyczące mózgu

W 26-tygodniowym przerywanym badaniu po podaniu wielokrotnej dawki szczurom Sprague Dawley jedno zwierzę, przy około 6-krotności całkowitego AUC przy dawce MRHD, wykazało histologiczne dowody martwicy i gliozy mózgu. U szczurów Fisher, leczonych tak samo długo, stwierdzono martwicę mózgu/hipokampa u łącznie czterech zwierząt przy około 3 do 5-krotności całkowitego AUC przy dawce MRHD.

Makakom jawańskim okresowo podawano roksadustat przez 22 lub 52 tygodnie i nie wykazywały one podobnych wyników po ekspozycji układowej stanowiącej około 2-krotności całkowitego AUC przy dawce MRHD.

Rakotwórczość i mutagenność

W teście *in vitro* mutagenności Ames, teście *in vitro* aberracji chromosomalnej w ludzkich limfocytach obwodowych i w teście *in vivo* mikrojądra u myszy przy 40-krotności dawki MRHD na podstawie równoważnej dawki ludzkiej uzyskano wynik ujemny dla roksadustatu.

W badaniach rakotwórczości u myszy i szczurów zwierzętom podawano roksadustat zgodnie ze schematem dawkowania klinicznego trzy razy na tydzień. Ze względu na szybki klirens roksadustatu u gryzoni ekspozycje układowe nie były stale przez cały okres dawkowania. Dlatego możliwe uboczne skutki rakotwórcze mogą być niedoszacowane.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości u myszy znaczące zwiększenie częstości występowania raka oskrzelowo-pęcherzykowego płuc stwierdzono w grupach niskiej i wysokiej dawki (ekspozycje układowe w przybliżeniu 1-krotność i w przybliżeniu 3-krotność całkowitego AUC przy dawce MRHD). Znaczący wzrost włókniakomięsa tkanki podskórnej obserwowano u samic w grupie wysokiej dawki (ekspozycje układowe około 3-krotność całkowitego AUC przy dawce MRHD).

W 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów odnotowano znaczące zwiększenie częstości występowania gruczolaka gruczołu sutkowego przy średnim poziomie dawki (ekspozycje układowe mniejsze niż 1-krotność całkowitego AUC przy dawce MRHD). Jednak obserwacja ta nie była związana z dawką i częstość występowania tego typu guza była mniejsza przy największej badanej dawce (ekspozycja układowa około 2-krotność całkowitego AUC przy dawce MRHD) i dlatego nie została uznana za związaną z badanym produktem.

Podobne wyniki z badań rakotwórczości u myszy i szczurów nie były obserwowane w badaniach klinicznych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Roksdustat nie miał wpływu na kopulację lub płodność u leczonych samców lub samic szczurów przy około 4-krotności ludzkiej ekspozycji przy dawce MRHD. Jednak przy wartości NOAEL (ang. no-observed-adverse-effect level, poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków) u samców szczurów występowało zmniejszenie masy najądrzy oraz pęcherzyków nasiennych (z płynem) bez wpływu na płodność samców. Wartość NOAEL w przypadku dowolnych wyników dotyczących męskich narządów rozrodczych była 1,6-krotnością dawki MRHD. U samic szczurów występowało zwiększenie liczby niezdolnych do przeżycia zarodków i obumierania

zarodków po zagnieżdżeniu przy tym poziomie dawki w porównaniu ze zwierzętami w grupie kontrolnej.

Wyniki badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej u szczurów i królików wykazały zmniejszenie średniej masy ciała płodu lub noworodków, średnie zwiększenie masy łożyska, poronienia i śmiertelność noworodków.

Ciężarne szczury Sprague-Dawley otrzymujące roksadustat raz na dobę od zagnieżdżenia do zamknięcia podniebienia twardego (dni ciąży 7–17) wykazywały zmniejszoną masę ciała płodu i zwiększone zmiany szkieletu przy około 6-krotności całkowitego AUC przy dawce MRHD. Roksadustat nie miał wpływu na przeżycie płodu po zagnieżdżeniu.

Ciężarne króliki nowozelandzkie otrzymywały roksadustat raz na dobę od 7. dnia ciąży do 19. dnia ciąży i w 29. dniu ciąży przeprowadzano cesarskie cięcia. Podawanie roksadustatu przy ekspozycjach układowych do około 3-krotności całkowitego AUC przy dawce MRHD nie wykazywało skutków dla zarodka-płodu. Jednak jedna królika poroniła przy około 1-krotności całkowitego AUC przy dawce MRHD, a 2 poroniły przy około 3-krotności całkowitego AUC przy dawce MRHD. Samice te były drobnej budowy ciała.

W badaniach rozwoju okołoporodowego/poporodowego u szczurów Sprague-Dawley ciężarne matki otrzymywały roksadustat raz na dobę od 7. dnia ciąży do 20. dnia laktacji. W okresie laktacji młode od matek otrzymujących roksadustat przy około 2-krotności całkowitego C_{max} przy dawce MRHD wykazywały wysoką śmiertelność w okresie przed odstawieniem i były uśmiercane po odstawieniu. Młode od matek otrzymujących roksadustat w dawkach dających ekspozycje układowe około 3-krotności ekspozycji ludzkiej przy dawce MRHD wykazywały istotnie krótszy czas przeżycia do 21 dni po narodzinach (indeks laktacji) w porównaniu do młodych z miotów w grupie kontrolnej.

W badaniu wychowywania krzyżowego najwyraźniejsze skutki na przeżywalność młodych odnotowano u młodych poddanych ekspozycji na roksadustat jedynie po narodzinach a przeżywalność młodych poddanych ekspozycji na roksadustat do porodu była mniejsza niż u niepoddanych ekspozycji.

W badaniu wychowywania krzyżowego młode szczurów niepoddanych ekspozycji, wychowywanych przez matki leczone roksadustatem (równoważnik dawki u ludzi około 2-krotność MRHD), miały roksadustat w osoczu, co wskazuje na przenikanie leku do mleka. W mleku tych matek był obecny roksadustat. Młode poddane ekspozycji na mleko zawierające roksadustat wykazywały mniejszy współczynnik przeżycia (85,1%) w porównaniu do młodych od matek nieleczonych, karmionych przez nielezione matki (współczynnik przeżycia 98,5%). Średnia masa ciała przeżywających młodych poddanych ekspozycji na roksadustat w okresie laktacji była również mniejsza niż u młodych w grupie kontrolnej (brak ekspozycji *in utero* - brak ekspozycji w mleku).

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Badanie farmakologiczne bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego wykazało wzrost częstości akcji serca po pojedynczym podaniu małym roksadustatu w dawce 100 mg/kg. Nie miało to wpływu na hERG lub EKG. Dodatkowe badania farmakologiczne bezpieczeństwa u szczurów wykazały, że

roksadustat zmniejszał całkowity opór obwodowy, a następnie odruchowe zwiększenie częstości akcji serca po około sześciokrotnej ekspozycji przy dawce MRHD.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza, mikrokrystaliczna (E460 (i))

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Powidon (E1201)

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Talk (E553b)

Makrogol (E1521)

Barwnik aluminiowy Czerwień Allura AC (E129)

Tytanu dwutlenek (E171)

Lecytyna (sojowa) (E322)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze z PVC/Aluminium w pudełkach.

Wielkość opakowania: 12 x 1 i 36 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/21/1574/001-005

36 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/21/1574/006-010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 sierpień 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02/06/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>