

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Evrenzo 20 mg comprimidos revestidos por película  
Evrenzo 50 mg comprimidos revestidos por película  
Evrenzo 70 mg comprimidos revestidos por película  
Evrenzo 100 mg comprimidos revestidos por película  
Evrenzo 150 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Evrenzo 20 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 20 mg de roxadustate.

Evrenzo 50 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 50 mg de roxadustate.

Evrenzo 70 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 70 mg de roxadustate.

Evrenzo 100 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 100 mg de roxadustate.

Evrenzo 150 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 150 mg de roxadustate.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 20 mg contém 40,5 mg de lactose, 0,9 mg de laca de alumínio Allura Red AC e 0,21 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido revestido por película de 50 mg contém 101,2 mg de lactose, 1,7 mg de laca de alumínio Allura Red AC e 0,39 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido revestido por película de 70 mg contém 141,6 mg de lactose, 2,1 mg de laca de alumínio Allura Red AC e 0,47 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 202,4 mg de lactose, 2,8 mg de laca de alumínio Allura Red AC e 0,63 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido revestido por película de 150 mg contém 303,5 mg de lactose, 3,7 mg de laca de alumínio Allura Red AC e 0,84 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película (comprimidos).

### Evrenzo 20 mg comprimidos

Comprimidos vermelhos, ovais (aproximadamente 8 mm × 4 mm) com o número "20" em relevo num dos lados.

#### Evrenzo 50 mg comprimidos

Comprimidos vermelhos, ovais (aproximadamente 11 mm × 6 mm) com o número "50" em relevo num dos lados.

#### Evrenzo 70 mg comprimidos

Comprimidos vermelhos, redondos (aproximadamente 9 mm) com o número "70" em relevo num dos lados.

#### Evrenzo 100 mg comprimidos

Comprimidos vermelhos, ovais (aproximadamente 14 mm × 7 mm) com o número "100" em relevo num dos lados.

#### Evrenzo 150 mg comprimidos

Comprimidos vermelhos, em forma de amêndoa (aproximadamente 14 mm × 9 mm) com o número "150" em relevo num dos lados.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Evrenzo é indicado no tratamento de doentes adultos com anemia sintomática associada a doença renal crónica (DRC).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com roxadustate deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da anemia. Todas as outras causas de anemia devem ser avaliadas antes de iniciar a terapêutica com Evrenzo e quando se decidir aumentar a dose.

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, o sexo e o impacto global da doença; é necessária uma avaliação médica da condição e do percurso clínico do doente individual. Além da presença de sintomas de anemia, outros critérios podem ser relevantes no âmbito da avaliação da condição e do percurso clínico do doente individual, tais como a taxa de diminuição da concentração de hemoglobina (Hb), a resposta anterior à terapêutica com ferro e o risco de necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos (RBC).

#### Posologia

A dose apropriada de roxadustate tem de ser tomada por via oral, três vezes por semana, em dias não consecutivos.

A dose deve ser ajustada individualmente de modo a alcançar e manter níveis alvo de Hb entre 10 e 12 g/dl, conforme descrito abaixo.

O tratamento com roxadustate não deve ser continuado além das 24 semanas de terapêutica se não se alcançar um aumento clinicamente significativo dos níveis de Hb. Deverão ser procuradas explicações alternativas para a resposta inadequada, e proceder ao tratamento das mesmas, antes de retomar Evrenzo.

#### Dose inicial no início do tratamento

A presença de reservas adequadas de ferro deve ser assegurada antes de iniciar o tratamento.

#### *Doentes atualmente sem tratamento com um agente estimulador da eritropoiese (ESA)*

Nos doentes a iniciar o tratamento da anemia, que não tenham recebido tratamento prévio com ESA, a dose inicial recomendada de roxadustate é de 70 mg três vezes por semana em doentes com peso inferior a 100 kg e de 100 mg três vezes por semana em doentes com peso igual ou superior a 100 kg.

### Conversão de doentes em tratamento com um ESA

Os doentes atualmente em tratamento com um ESA podem ser convertidos para roxadustate. No entanto, a conversão de doentes em diálise, mas estáveis a receber tratamento com um ESA, apenas deve ser considerada quando existir um motivo clínico válido (ver secções 4.4 e 5.1).

Não foi investigada a conversão de doentes que não estão em diálise e que se apresentam estáveis a receber tratamento com um ESA. A decisão de tratar estes doentes com roxadustate deve basear-se numa ponderação individual dos benefícios e riscos para o doente.

A dose inicial recomendada de roxadustate é baseada na dose média de ESA prescrita nas 4 semanas anteriores à conversão (ver Tabela 1). A primeira dose de roxadustate deve substituir a próxima dose agendada da terapêutica atual com ESA.

**Tabela 1. Doses iniciais de roxadustate que devem ser tomadas três vezes por semana na conversão de doentes em tratamento com um ESA**

Dose de darbepoetina alfa por via intravenosa ou subcutânea (microgramas/semana)	Dose de epoetina por via intravenosa ou subcutânea (UI/semana)	Dose de metoxipolietilenoglicol-epoetina beta por via intravenosa ou subcutânea (microgramas/mês)	Dose de roxadustate (miligramas três vezes por semana)
Menos de 25	Menos de 5 000	Menos de 80	70
Entre 25 e menos de 40	Entre 5 000 e menos de 8 000	Entre 80 e 120, inclusive	100
Entre 40 e 80, inclusive	Mais de 8 000 e até 16 000, inclusive	Entre mais de 120 e 200, inclusive	150
Mais de 80	Mais de 16 000	Mais de 200	200

ESA: agente estimulador da eritropoiese

### Ajuste da dose e monitorização da Hb

A dose de manutenção individualizada situa-se entre 20 mg e 400 mg três vezes por semana (ver a secção *dose máxima recomendada*). Os níveis de Hb devem ser monitorizados a cada duas semanas até atingir um nível estável de Hb entre 10 e 12 g/dl e, subsequentemente, a cada 4 semanas ou quando for clinicamente indicado.

A dose de roxadustate pode ser aumentada ou diminuída gradualmente face à dose inicial, sendo este ajuste efetuado 4 semanas após o início do tratamento, e a cada 4 semanas subsequentemente, exceto se a Hb apresentar um aumento superior a 2 g/dl em que, neste caso, a dose deve ser imediatamente diminuída. Ao ajustar a dose de roxadustate, o nível atual de Hb e a velocidade de alteração recente do nível de Hb durante as 4 semanas anteriores devem ser considerados, seguindo os passos de ajuste da dose de acordo com o algoritmo de ajuste da dose descrito na Tabela 2.

O aumento ou a diminuição gradual da dose deve seguir a sequência de doses disponíveis: 20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (apenas para doentes com DRC em diálise).

**Tabela 2. Regras para ajuste da dose**

Alteração na Hb durante as últimas 4 semanas <sup>1</sup>	Nível atual de Hb (g/dl):			
	Inferior a 10,5	10,5 a 11,9	12,0 a 12,9	13,0 ou superior
Alteração no valor superior a +1,0 g/dl	Sem alteração	Reduzir a dose num passo	Reduzir a dose num passo	Suspender a dosagem, monitorizar o nível de Hb e retomar a dosagem quando o nível de Hb for
Alteração no valor entre -1,0 e +1,0 g/dl	Aumentar a dose num passo	Sem alteração	Reduzir a dose num passo	

Alteração na Hb durante as últimas 4 semanas <sup>1</sup>	Nível atual de Hb (g/dl):			
	Inferior a 10,5	10,5 a 11,9	12,0 a 12,9	13,0 ou superior
Alteração no valor inferior a -1,0 g/dl	Aumentar a dose num passo	Aumentar a dose num passo	Sem alteração	inferior a 12,0 g/dl, com uma dose reduzida em dois passos

A dose de roxadustate não deve ser ajustada mais frequentemente do que uma vez a cada 4 semanas, exceto se a Hb apresentar um aumento superior a 2 g/dl em qualquer momento durante um período de 4 semanas em que, neste caso, a dose deve ser imediatamente diminuída num passo.

<sup>1</sup>Alteração na hemoglobina (Hb) durante as últimas 4 semanas = (valor atual de Hb) – (valor anterior de Hb da colheita de há 4 semanas).

Se uma redução adicional da dose for necessária num doente que já esteja a receber a dose mais baixa (20 mg três vezes por semana), não parta o comprimido de 20 mg para reduzir a dose. Em vez disso, reduza a frequência da dose para duas vezes por semana. Se for necessária uma diminuição adicional da dose, é possível reduzir a frequência da dose para uma vez por semana.

#### *Dose de manutenção*

Após a estabilização dos níveis alvo de Hb entre 10 e 12 g/dl, os níveis de Hb devem continuar a ser monitorizados regularmente e as regras para o ajuste da dose devem ser seguidas (ver Tabela 2).

#### *Doentes que iniciam diálise durante o tratamento com roxadustate*

Não é necessário qualquer ajuste da dose específico nos doentes com DRC que iniciam diálise enquanto estão a receber tratamento com roxadustate. Devem ser seguidas as regras normais para ajuste da dose (ver Tabela 2).

#### *Tratamento concomitante de roxadustate com indutores ou inibidores*

Ao iniciar ou descontinuar o tratamento concomitante com inibidores fortes (p. ex., gemfibrozil) ou indutores (p. ex., rifampicina) da CYP2C8, ou inibidores (p. ex., probenecid) da UGT1A9: os níveis de Hb devem ser monitorizados regularmente e as regras para o ajuste da dose devem ser seguidas (ver Tabela 2; ver também as secções 4.5 e 5.2).

#### *Dose máxima recomendada*

Os doentes que não estão em diálise não podem exceder uma dose de roxadustate de 3 mg/kg de peso corporal ou 300 mg três vezes por semana, sendo aplicável a dose mais baixa.

Os doentes em diálise não podem exceder uma dose de roxadustate de 3 mg/kg de peso corporal ou 400 mg três vezes por semana, sendo aplicável a dose mais baixa.

#### *Omissão de dose*

Se for esquecida uma dose e faltar mais de 1 dia para a próxima dose agendada, a dose em falta tem de ser tomada assim que for possível. Se faltar 1 dia ou menos para a próxima dose agendada, a dose em falta não pode ser tomada e a dose seguinte tem de ser tomada no próximo dia agendado. Em qualquer um destes casos, o calendário regular de dosagem deve ser retomado subsequentemente.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste da dose inicial em doentes idosos (ver secção 5.2).

##### *Doentes com compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A Child-Pugh) (ver secções 4.4 e 5.2).

Recomenda-se precaução ao prescrever roxadustate a doentes com compromisso hepático moderado. A dose inicial deve ser reduzida para metade ou para o nível de dose mais próximo de metade da dose inicial quando se iniciar o tratamento em doentes com compromisso hepático moderado (classe B Child-Pugh). A utilização de Evrenzo não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (classe C Child-Pugh), uma vez que a segurança e eficácia não foram avaliadas nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de roxadustate em doentes pediátricos (com menos de 18 anos de idade) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película Evrenzo devem ser tomados por via oral, com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados, devido à ausência de dados clínicos nessas condições e de modo a proteger o núcleo fotossensível do comprimido contra a fotodegradação.

Os comprimidos devem ser tomados pelo menos 1 hora após a administração de captadores de fosfato (exceto lantânio) ou outros medicamentos que contenham catiões multivalentes, tais como cálcio, ferro, magnésio ou alumínio (ver secções 4.5 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Evrenzo é contraindicado nas seguintes condições:

- Hipersensibilidade à substância ativa, aos amendoins, à soja, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Terceiro trimestre da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Amamentação (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Risco de mortalidade e cardiovascular

Globalmente, o risco de mortalidade e cardiovascular associado ao tratamento com roxadustate foi calculado como sendo comparável ao risco de mortalidade e cardiovascular associado à terapêutica com um ESA, com base nos dados da comparação direta entre as duas terapêuticas (ver secção 5.1). Não foi possível calcular este risco com um grau de confiança suficiente vs. placebo para os doentes com anemia associada à DRC que não estavam em diálise, pelo que a decisão de tratar estes doentes com roxadustate deve basear-se numa ponderação semelhante à que seria feita antes de iniciar o tratamento com um ESA. Adicionalmente, foram identificados vários fatores contribuintes que podem impor este risco, incluindo a ausência de resposta ao tratamento e a conversão de doentes em diálise estáveis a receber tratamento com um ESA (ver secções 4.2 e 5.1). No caso da ausência de resposta, o tratamento com roxadustate não deve ser continuado além das 24 semanas após o início do tratamento (ver secção 4.2). A conversão de doentes em diálise, mas estáveis, a receber tratamento com um ESA apenas deve ser considerada quando existir um motivo clínico válido (ver secção 4.2). Não foi possível calcular este risco nos doentes estáveis a receber tratamento com um ESA, apresentando anemia associada à DRC e que não estão em diálise, uma vez que este grupo de doentes não foi estudado. A decisão de tratar estes doentes com roxadustate deve basear-se numa ponderação individual dos benefícios e riscos para o doente.

#### Eventos vasculares trombóticos

O risco de eventos vasculares trombóticos (EVT) notificado deve ser cuidadosamente ponderado relativamente aos possíveis benefícios do tratamento com roxadustate, sobretudo nos doentes com fatores de risco pré-existentes de EVT, incluindo obesidade e antecedentes de EVT (p. ex., trombose venosa profunda [TVP] e embolia pulmonar [EP]). Entre os doentes nos estudos clínicos, a TVP foi notificada como frequente e a EP foi notificada como pouco frequente. A maioria dos eventos de TVP e EP foram graves.

Foram notificados casos de acidentes vasculares cerebrais, incluindo casos fatais de enfarte cerebral, em doentes tratados com roxadustate.

Entre os doentes com DRC em diálise nos estudos clínicos, a trombose do acesso vascular (TAV) foi notificada como muito frequente (ver secção 4.8).

Nos doentes com DRC em diálise, as ocorrências de TAV nos doentes tratados com roxadustate foram mais frequentes durante as primeiras 12 semanas após o início do tratamento, com valores de Hb superiores a 12 g/dl e no contexto de um aumento da Hb superior a 2 g/dl ao longo de 4 semanas. Recomenda-se a monitorização dos níveis de Hb e o ajuste da dose, seguindo as regras para esse efeito (ver Tabela 2), de modo a evitar níveis de Hb superiores a 12 g/dl e um aumento da Hb superior a 2 g/dl ao longo de 4 semanas.

Os doentes com sinais e sintomas de EVT devem ser avaliados imediatamente e tratados de acordo com o tratamento de referência. A decisão de interromper ou descontinuar o tratamento deve basear-se numa ponderação individual dos benefícios e riscos para o doente.

### Convulsões

Entre os doentes a receber roxadustate nos estudos clínicos, as convulsões foram notificadas como frequentes (ver secção 4.8). Roxadustate deve ser utilizado com precaução nos doentes com antecedentes de convulsões, epilepsia ou condições médicas associadas a uma predisposição para atividade convulsiva, tais como infeções do sistema nervoso central (SNC). A decisão de interromper ou descontinuar o tratamento deve basear-se numa ponderação individual dos benefícios e riscos para o doente.

### Infeções graves

As infeções graves notificadas mais frequentemente foram pneumonia e infeções do trato urinário. Os doentes com sinais e sintomas de infeção devem ser avaliados imediatamente e tratados de acordo com o tratamento de referência.

### Sepsis

A sepsis foi uma das infeções graves notificadas mais frequentemente e incluiu casos fatais. Os doentes com sinais e sintomas de sepsis (p. ex., uma infeção disseminada por todo o corpo, em conjunto com pressão arterial baixa e a possibilidade de insuficiência orgânica) devem ser avaliados imediatamente e tratados de acordo com o tratamento de referência.

### Hipotireoidismo secundário

Foram notificados casos de hipotireoidismo secundário com a utilização de roxadustate (ver secção 4.8). Estas reações foram reversíveis após a suspensão de roxadustate. A monitorização da função tiroideia é recomendada conforme indicação clínica.

### Resposta inadequada à terapêutica

Uma resposta inadequada à terapêutica com roxadustate deverá desencadear a pesquisa de fatores causais. As carências nutricionais devem ser corrigidas. A presença de infeções intercorrentes, perda de sangue oculto, hemólise, toxicidade grave por alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea também podem comprometer a resposta eritropoiética. O número de reticulócitos deve ser considerado no âmbito da avaliação. Se as causas típicas da ausência de resposta forem excluídas e o doente apresentar reticulocitopenia, deverá considerar-se um exame da medula óssea. Se não existir uma causa tratável da resposta inadequada à terapêutica, a terapêutica com Evrenzo não deve ser continuada além das 24 semanas.

### Compromisso hepático

Exige-se precaução ao administrar roxadustate a doentes com compromisso hepático moderado (classe B Child-Pugh). A utilização de Evrenzo não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (classe C Child-Pugh) (ver secção 5.2).

### Gravidez e contraceção

Roxadustate não deve ser iniciado em mulheres que planeiem engravidar, durante a gravidez ou quando for diagnosticada anemia associada à DRC durante a gravidez. Nestes casos, deverá ser iniciada outra terapêutica, se for apropriado. Se a gravidez ocorrer durante a administração de roxadustate, o tratamento deve ser descontinuado e deve ser iniciado um tratamento alternativo, se for apropriado. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e pelo menos uma semana após a última dose de Evrenzo (ver secções 4.3 e 4.6).

### Utilização inadequada

A utilização inadequada pode resultar num aumento excessivo do hematócrito. Isto poderá estar associado a complicações potencialmente fatais no sistema cardiovascular.

### Excipientes

Evrenzo contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. Evrenzo contém laca de alumínio Allura Red AC (ver secção 6.1) que pode causar reações alérgicas. Evrenzo contém vestígios de lecitina de soja. Os doentes com alergia ao amendoim ou soja não devem utilizar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeito de outros medicamentos sobre roxadustate

#### *Captadores de fosfato e outros produtos com catiões multivalentes*

A coadministração de roxadustate com captadores de fosfato carbonato de sevelâmero ou acetato de cálcio em indivíduos saudáveis diminuiu a AUC de roxadustate em 67% e 46% e a  $C_{máx.}$  em 66% e 52%, respetivamente. Roxadustate pode formar um quelato com catiões multivalentes, tais como os presentes nos captadores de fosfato ou noutros produtos que contenham cálcio, ferro, magnésio ou alumínio. A administração desfasada dos captadores de fosfato (pelo menos com 1 hora de intervalo) não apresentou qualquer efeito clinicamente significativo sobre a exposição a roxadustate nos doentes com DRC. Roxadustate deve ser tomado pelo menos 1 hora após a administração de captadores de fosfato ou outros medicamentos ou suplementos que contenham catiões multivalentes (ver secção 4.2). Esta restrição não é aplicável ao carbonato de lantânio, uma vez que a coadministração de roxadustate com carbonato de lantânio não resultou numa alteração clinicamente significativa na exposição plasmática a roxadustate.

#### *Modificadores da atividade da CYP2C8 ou UGT1A9*

Roxadustate é um substrato da CYP2C8 e da UGT1A9. A coadministração de roxadustate com gemfibrozil (um inibidor da CYP2C8 e OATP1B1) ou probenecid (um inibidor da UGT e OAT1/OAT3) em indivíduos saudáveis aumentou a AUC de roxadustate para um valor 2,3 vezes superior e a  $C_{máx.}$  para um valor 1,4 vezes superior. Monitorize os níveis de Hb ao iniciar ou descontinuar o tratamento concomitante com gemfibrozil, probenecid ou outros inibidores fortes ou indutores da CYP2C8 ou outros inibidores fortes da UGT1A9. Ajuste a dose de roxadustate de acordo com as regras para ajuste da dose (ver Tabela 2), com base na monitorização da Hb.

### Efeitos de roxadustate sobre outros medicamentos

#### *Substratos da OATP1B1 ou BCRP*

Roxadustate é um inibidor da BCRP e da OATP1B1. Estes transportadores desempenham um papel importante na captação e efluxo de estatinas ao nível do intestino e fígado. A coadministração de 200 mg de roxadustate com sinvastatina em indivíduos saudáveis aumentou a AUC e a  $C_{máx.}$  da sinvastatina para valores 1,8 e 1,9 vezes superiores, respetivamente, e a AUC e a  $C_{máx.}$  do ácido de sinvastatina (o metabolito ativo da sinvastatina) para valores 1,9 e 2,8 vezes superiores, respetivamente. As concentrações de sinvastatina e de ácido de sinvastatina também aumentaram quando a sinvastatina foi administrada 2 horas antes ou 4 ou 10 horas depois de roxadustate. A coadministração de 200 mg de roxadustate com rosuvastatina aumentou a AUC e  $C_{máx.}$  da rosuvastatina para valores 2,9 e 4,5 vezes superiores, respetivamente. A coadministração de 200 mg de

roxadustate com atorvastatina aumentou a AUC e a  $C_{m\acute{a}x}$  da atorvastatina para valores 2,0 e 1,3 vezes superiores, respetivamente.

São igualmente expectáveis interações com outras estatinas. Em caso de coadministração com roxadustate, tenha em consideração esta interação, mantenha a vigilância quanto a reações adversas associadas às estatinas e à necessidade de diminuir a dose de estatinas. Consulte as informações de prescrição das estatinas quando decidir individualmente qual a dose apropriada de estatina para os doentes.

Roxadustate pode aumentar a exposição plasmática de outros medicamentos que são substratos da BCRP ou OATP1B1. Monitorize possíveis reações adversas dos medicamentos coadministrados e ajuste a dose conforme necessário.

#### Roxadustate e ESAs

A administração combinada de roxadustate e ESAs não é recomendada, visto que esta combinação não foi estudada.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez, mulheres com potencial para engravidar e contraceção

Não existem dados sobre a utilização de roxadustate em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Roxadustate é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Roxadustate não é recomendado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez (ver secção 4.4). Se a gravidez ocorrer durante a administração de Evrenzo, o tratamento deve ser descontinuado e substituído por um tratamento alternativo, se for apropriado (ver secção 4.3).

#### Amamentação

Desconhece-se se roxadustate/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis de estudos em animais mostraram excreção de roxadustate no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Evrenzo é contraindicado durante a amamentação (ver secções 4.3 e 5.3).

#### Fertilidade

Nos estudos em animais, não foram observados efeitos de roxadustate sobre a fertilidade masculina ou feminina. No entanto, foram observadas alterações nos órgãos reprodutores dos ratos do sexo masculino. Atualmente, não se conhecem os possíveis efeitos de roxadustate sobre a fertilidade masculina no ser humano. Numa dose materno-tóxica, observou-se um aumento da perda embrionária (ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e pelo menos uma semana após a última dose de Evrenzo.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de roxadustate sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas convulsões durante o tratamento com Evrenzo (ver secção 4.4). Por este motivo, devem ser tomadas precauções ao conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

A segurança de Evrenzo foi avaliada em 3 542 doentes não dependentes de diálise (NDD) e 3 353 doentes dependentes de diálise (DD) com anemia e DRC, que receberam pelo menos uma dose de roxadustate.

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) associadas a roxadustate foram hipertensão (13,9%), trombose do acesso vascular (12,8%), diarreia (11,8%), edema periférico (11,7%), hipercaliemia (10,9%) e náuseas (10,2%).

As reações adversas graves mais frequentes ( $\geq 1\%$ ) associadas a roxadustate foram sepsis (3,4%), hipercaliemia (2,5%), hipertensão (1,4%) e trombose venosa profunda (1,2%).

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos e/ou na experiência global pós-comercialização estão listadas nesta secção por categoria de frequência.

As categorias de frequência estão definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 3. Reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos (SOC) segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Categoria de frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infeções e infestações	Frequentes	Sepsis
Doenças endócrinas	Desconhecido	Hipotiroidismo secundário
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipercaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Convulsões, cefaleia
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão, trombose do acesso vascular (TAV) <sup>1</sup>
	Frequentes	Trombose venosa profunda (TVP)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, diarreia
	Frequentes	Obstipação, vómitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido	Dermatite Exfoliativa Generalizada (DEG)
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Hiperbilirrubinemia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Embolia pulmonar
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	Desconhecido	Tirotropina (TSH) no sangue diminuída, cupremia aumentada

<sup>1</sup>Esta reação adversa está associada a doentes com DRC que estavam em diálise durante o tratamento com roxadustate.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Eventos vasculares trombóticos*

Nos doentes com DRC que não estavam em diálise, os eventos de TVP foram pouco frequentes, ocorrendo em 1,0% (0,6 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate e em 0,2% (0,2 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo placebo. Nos doentes com DRC em diálise, ocorreram eventos de TVP em 1,3% (0,8 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate e em 0,3% (0,1 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de ESA (ver secção 4.4).

Nos doentes com DRC que não estavam em diálise, foi observada embolia pulmonar em 0,4% (0,2 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate, em comparação com 0,2% (0,1 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de placebo. Nos doentes com DRC em diálise, foi observada embolia pulmonar em 0,6% (0,3 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate, em comparação com 0,5% (0,3 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de ESA (ver secção 4.4).

Nos doentes com DRC em diálise, foi observada trombose do acesso vascular (TAV) em 12,8% (7,6 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate, em comparação com 10,2% (5,4 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de ESA (ver secção 4.4).

### *Convulsões*

Nos doentes com DRC que não estavam em diálise, ocorreram convulsões em 1,1% (0,6 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate e em 0,2% (0,2 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo placebo (ver secção 4.4).

Nos doentes com DRC em diálise, ocorreram convulsões em 2,0% (1,2 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate e em 1,6% (0,8 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de ESA (ver secção 4.4).

### *Sepsis*

Nos doentes com DRC que não estavam em diálise, foi observada sepsis em 2,1% (1,3 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate, em comparação com 0,4% (0,3 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo placebo. Nos doentes em diálise, foi observada sepsis em 3,4% (2,0 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de roxadustate, em comparação com 3,4% (1,8 doentes com eventos por 100 doente-anos de exposição) no grupo de ESA (ver secção 4.4).

### *Reações cutâneas*

Durante a vigilância pós-comercialização, foi notificada dermatite exfoliativa generalizada, parte das reações adversas cutâneas graves (SCARs), e mostrou associação com o tratamento com roxadustate (frequência desconhecida).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

A administração de doses únicas supraterapêuticas de 5 mg/kg de roxadustate (até 510 mg) em indivíduos saudáveis esteve associada com um aumento transitório da frequência cardíaca, frequência aumentada de dor musculoesquelética ligeira a moderada, cefaleias, taquicardia sinusal e, menos frequentemente, pressão arterial baixa. Nenhum destes eventos foi grave. A sobredosagem de roxadustate pode aumentar os níveis de Hb acima do nível pretendido (10–12 g/dl), o que deverá ser controlado através da descontinuação ou diminuição da dosagem de roxadustate (ver secção 4.2) e de uma monitorização atenta e tratamento quando for clinicamente indicado. Roxadustate e os respetivos metabolitos não são removidos significativamente pela hemodiálise (ver secção 5.2).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: preparações antianémicas, outras preparações antianémicas, código ATC: B03XA05.

### Mecanismo de ação

Roxadustate é um inibidor da enzima prolil-hidroxilase do fator induzível por hipóxia, prolil hidroxilase (HIF-PHI). A atividade das enzimas HIF-PH controla os níveis intracelulares de HIF, um fator da transcrição que regula a expressão de genes envolvidos na eritropoiese. A ativação da via do HIF é importante na resposta adaptativa à hipóxia, aumentando a produção de glóbulos vermelhos. Através da inibição reversível da HIF-PH, roxadustate estimula uma resposta eritropoiética coordenada que inclui o aumento dos níveis de eritropoietina endógena (EPO) no plasma, a regulação das proteínas transportadoras de ferro e a redução da hepcidina (uma proteína reguladora do ferro que se apresenta aumentada durante a inflamação na DRC). Isto resulta num aumento da

biodisponibilidade de ferro, no aumento da produção de Hb e no aumento da massa dos glóbulos vermelhos.

### Efeitos farmacodinâmicos

#### *Efeitos sobre o QTc e frequência cardíaca*

Um estudo completo QT (TQT) em indivíduos saudáveis com roxadustate que avaliou uma única dose terapêutica de 2,75 mg/kg e uma única dose supraterapêutica de 5 mg/kg (até 510 mg) não apresentou um prolongamento do intervalo QTc. O mesmo estudo completo QT demonstrou um aumento da frequência cardíaca (corrigido em função do placebo) de até 9 a 10 bpm nas 8 a 12 h após a dose de 2,75 mg/kg e de 15 a 18 bpm nas 6 a 12 horas após a dose de 5 mg/kg.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Programa de desenvolvimento na anemia com DRC*

A eficácia e segurança de roxadustate foram avaliadas durante pelo menos 52 semanas num programa de fase 3 realizado globalmente, constituído por 8 estudos multicêntricos e aleatorizados que incluíram doentes não dependentes de diálise (NDD) e doentes dependentes de diálise (DD) com DRC e anemia (ver Tabela 4).

Três estudos em doentes NDD com DRC de estágio 3-5 foram estudos em dupla ocultação e controlados por placebo (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) e um estudo foi em regime aberto e controlado por ESA(DOLOMITES, 1517-CL-0610) utilizando a darbepoetina alfa como comparador. Todos os estudos NDD avaliaram a eficácia e segurança de doentes sem tratamento com ESA através da correção e subsequente manutenção do nível de Hb no intervalo alvo de 10 a 12 g/dl (contexto de correção da Hb).

Quatro estudos DD em regime aberto e controlados por ESA (controlo: epoetina alfa e/ou darbepoetina alfa) em doentes em hemodiálise ou diálise peritoneal avaliaram a eficácia e segurança em diferentes contextos:

- num contexto de correção da Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- num contexto de conversão de ESA, convertendo os doentes a partir de um tratamento com um ESA para manter a Hb no intervalo alvo (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- ou combinando as abordagens de correção de Hb e conversão de ESA (ROCKIES, D5740C00002).

Os doentes nos estudos NDD tinham DRC de estágio 3 a 5 e não estavam a receber diálise. Todos os doentes apresentavam um nível médio de Hb  $\leq 10,0$  g/dl, exceto os doentes no estudo DOLOMITES (1517-CL-0610), os quais apresentavam um nível médio de Hb  $\leq 10,5$  g/dl. Os requisitos dos níveis de ferritina foram  $\geq 30$  ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060),  $\geq 50$  ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) ou  $\geq 100$  ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). À exceção dos doentes no estudo (OLYMPUS, D5740C00001), o qual permitiu o tratamento com ESA até 6 semanas antes da aleatorização, os doentes não podiam ter recebido qualquer tratamento com ESA no período de 12 semanas antes da aleatorização.

Os doentes nos estudos DD tinham de estar em diálise: DD estável para doentes no estudo PYRENEES (1517-CL-0613), a qual foi definida como diálise durante um período superior a 4 meses; ou incidente (ID), DD para doentes no estudo HIMALAYAS (FGCL-4592-063), a qual foi definida como diálise  $\geq 2$  semanas, mas  $\leq 4$  meses. Os doentes nos estudos SIERRAS (FGCL-4592-064) e ROCKIES (D5740C00002) incluíram doentes DD em diálise estável (aproximadamente 80% a 90%) e ID (aproximadamente 10% a 20%). O requisito de ferritina foi de  $\geq 100$  ng/ml para todos os doentes. Todos os doentes receberam ESA intravenoso ou subcutâneo durante pelo menos 8 semanas antes da aleatorização, exceto os doentes no estudo HIMALAYAS (FGCL-4592-063), o qual excluiu os doentes que receberam qualquer tratamento com ESA nas 12 semanas antes da aleatorização.

O tratamento com roxadustate seguiu os princípios das instruções de dosagem descritos na secção 4.2.

As características demográficas iniciais do estudo entre os estudos individuais foram comparáveis entre os grupos de roxadustate e controlo. A idade mediana no momento da aleatorização era de 55 a 69 anos, com cerca de 16,6% e 31,1% na faixa etária 65-74 e cerca de 6,8% e 35% com  $\geq 75$  anos de idade. A percentagem de doentes do sexo feminino foi de 40,5% a 60,7%. As raças mais frequentemente representadas nos estudos foram: branca, negra, afro-americana e asiática. As etiologias mais frequentes da DRC foram diabetes e nefropatia hipertensiva. Os níveis medianos de Hb estavam entre 8,60 e 10,78 g/dl. Aproximadamente 50-60% dos doentes NDD e 80-90% dos doentes DD tinham reservas plenas de ferro no início do estudo.

Os dados de sete estudos da fase 3 foram agrupados em duas populações distintas (três NDD e quatro DD) (ver Tabela 4).

Três estudos NDD controlados por placebo (2 386 doentes com roxadustate; 1 884 doentes com placebo) foram incluídos no agrupamento NDD. Os dados do estudo NDD da fase 3 controlado por ESA DOLOMITES (1517-CL-0610; 323 doentes com roxadustate e 293 doentes com darbepoetina alfa) não estão incluídos nas análises agrupadas de NDD, uma vez que este estudo foi o único estudo em regime aberto e com controlo ativo na população NDD.

Quatro estudos DD controlados por ESA (2 354 doentes com roxadustate; 2 360 doentes com ESA [epoetina alfa e/ou darbepoetina alfa]) foram incluídos no agrupamento DD. Foram estabelecidos dois subagrupamentos dentro do agrupamento de DD para refletir os dois contextos diferentes de tratamento:

- Os doentes na população DD que estavam em diálise há mais de 2 semanas e menos de 4 meses foram considerados doentes DD incidente (ID) (agrupamento ID DD), refletindo o contexto de correção da Hb.
- Os doentes DD que estavam em diálise após este limiar de quatro meses foram considerados doentes DD estáveis (agrupamento DD estável), refletindo o contexto de conversão de ESA.

**Tabela 4. Visão geral do programa de desenvolvimento de fase 3 de Roxadustate na anemia com DRC**

<b>Estudos em doentes NDD</b>				
	<b>Estudos controlados por placebo (agrupamento NDD)</b>			<b>Controlo por ESA (darbepoetina alfa)</b>
<b>Contexto</b>	<b>Correção da Hb</b>			
<b>Estudo</b>	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
<b>Aleatorizado (roxadustate/comparador)</b>	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
<b>Estudos em doentes DD</b>				
	<b>Estudos controlados por ESA (agrupamento DD) (epoetina alfa ou darbepoetina alfa)</b>			
<b>Contexto</b>	<b>Conversão de ESA</b>		<b>Correção da Hb</b>	<b>Conversão de ESA e correção de Hb</b>
<b>Estudo</b>	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
<b>Aleatorizado (roxadustate/comparador)</b>	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1 048/1 053)

DD: dependente de diálise; ESA: agente estimulador da eritropoiese; Hb: hemoglobina; NDD: não dependente de diálise.

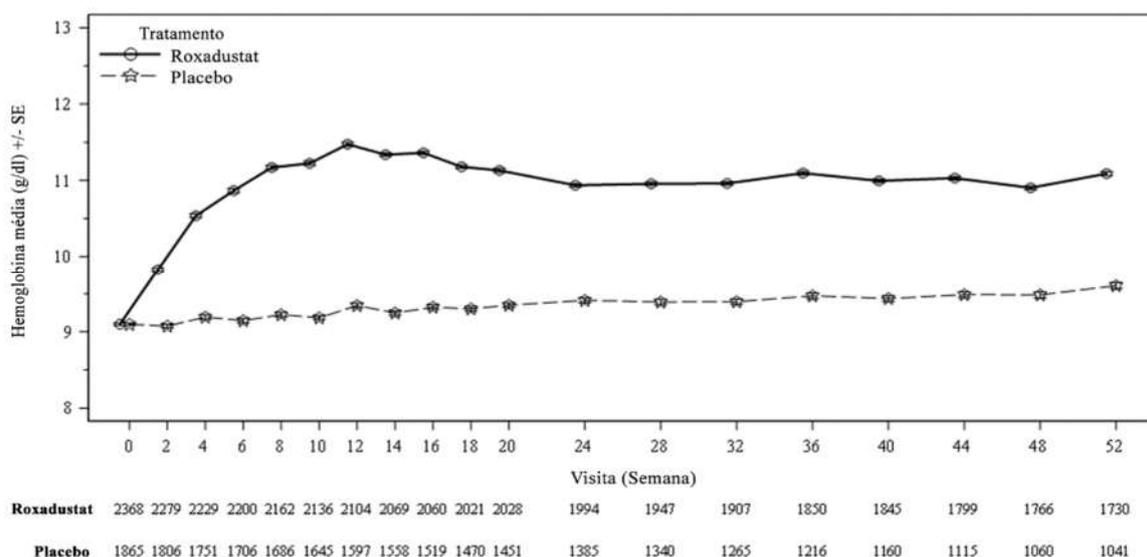
*Doentes NDD com DRC*

## Resultados da eficácia

### Nível de Hb ao longo do tratamento

Nos estudos clínicos, roxadustate foi eficaz em alcançar e manter os níveis alvo de Hb (10-12 g/dl) em doentes com anemia de DRC que não estavam em diálise (ver Figura 1).

**Figura 1. Hb média (SE) (g/dl) ao longo do tempo, até à semana 52 (FAS); agrupamento NDD (correção da Hb)**



FAS: conjunto completo de análise; Hb: hemoglobina; NDD: não dependente de diálise; SE: erro padrão.

### Principais endpoints de eficácia da Hb em doentes NDD com DRC

Nos doentes NDD que exigiam tratamento da anemia para correção da Hb, a proporção de doentes que obtiveram resposta da Hb durante as primeiras 24 semanas foi maior no grupo de roxadustate (80,2%) em comparação com placebo (8,7%). Observou-se um aumento estatisticamente significativo da Hb entre o início do estudo e as semanas 28 a 36 no grupo de roxadustate (1,91 g/dl), em comparação com placebo (0,14 g/dl), e o limite inferior do intervalo de confiança de 95% é superior a 1. Nos estudos NDD, obteve-se um aumento da Hb de pelo menos 1 g/dl com um tempo mediano de 4,1 semanas (ver Tabela 5).

No estudo NDD em regime aberto e controlado por ESA DOLOMITES (1517-CL-0610), a proporção de doentes que obtiveram resposta da Hb durante as primeiras 24 semanas foi não inferior no grupo de roxadustate (89,5%) em comparação com a darbepoetina alfa (78%) (ver Tabela 5).

**Tabela 5. Principais endpoints de eficácia da Hb (NDD)**

População	Doentes NDD com DRC			
	Correção da Hb		Correção da Hb	
Contexto	Agrupamento NDD (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
Endpoint/ Parâmetro	Roxadustate n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustate n = 286	Darbepoetina alfa n = 273
<b>Proporção de doentes que obtiveram resposta da Hb<sup>1</sup></b>				
Respondedores, n (%) [IC 95%]	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]
Diferença de proporções [IC 95%]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Razão de probabilidade	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
Valor p	< 0,0001		NR	

População	Doentes NDD com DRC			
Contexto	Correção da Hb		Correção da Hb	
Endpoint/ Parâmetro	Agrupamento NDD (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roxadustate n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustate n = 286	Darbepoetina alfa n = 273
<b>Alteração vs. início do estudo na Hb (g/dl)<sup>2</sup></b>				
Valor médio do início do estudo (SD)	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Valor médio de AvIE (SD)	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Valor médio de QM	1,91	0,14	1,85	1,84
Diferença do valor médio de QM [IC 95%]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
Valor p	< 0,0001		0,844	

AvIE: alteração vs. início do estudo; IC: intervalo de confiança; DRC: doença renal crónica; FAS: conjunto completo de análise; Hb: hemoglobina; QM: mínimos quadrados; NR: não realizado; NDD: não dependente de diálise; PPS: por conjunto de protocolo; SD: desvio padrão.

<sup>1</sup>Resposta da Hb durante as primeiras 24 semanas.

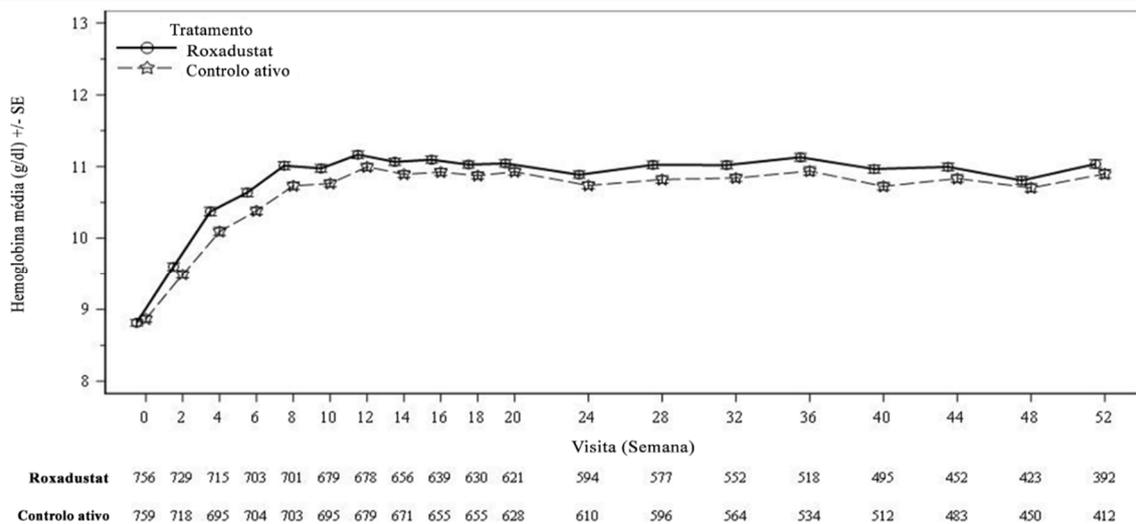
<sup>2</sup>Alteração vs. início do estudo na Hb até às Semanas 28 a 36.

#### Doentes DD com DRC

##### Nível de Hb ao longo do tratamento

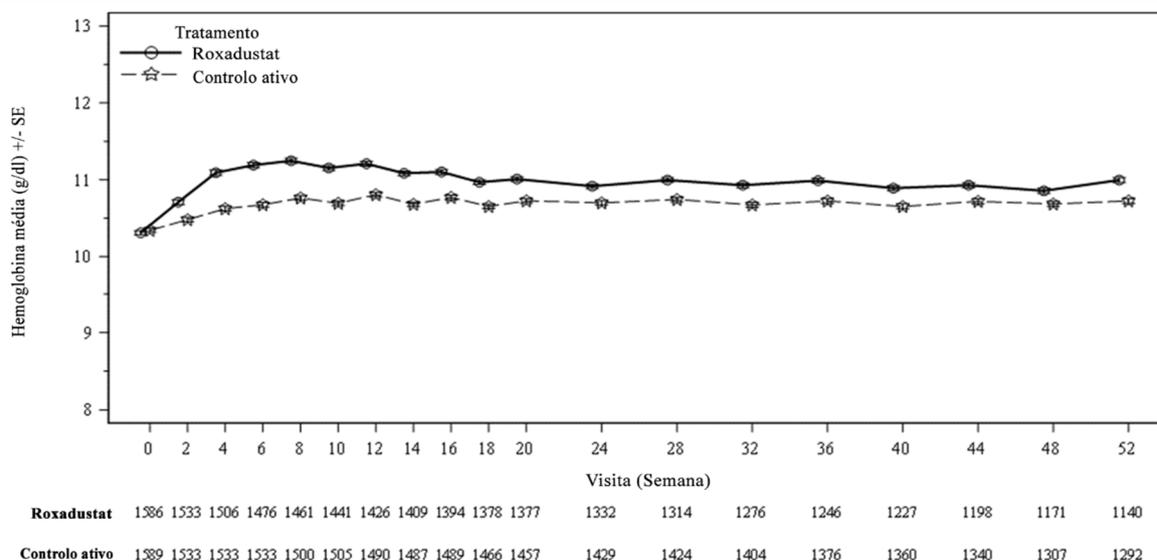
Nos estudos clínicos, roxadustate foi eficaz em alcançar e manter os níveis alvo de Hb (10–12 g/dl) em doentes com DRC em diálise, independentemente do tratamento prévio com ESA (ver Figuras 2 e 3).

**Figura 2. Hb média (SE) até à semana 52 (FAS); subagrupamento ID DD (correção da Hb)**



DD: dependente de diálise; FAS: conjunto completo de análise; Hb: hemoglobina; ID: incidente; SE: erro padrão.

**Figura 3. Hb média (SE) (g/dl) ao longo do tempo, até à semana 52 (FAS); subagrupamento estável DD (conversão de ESA)**



DD: dependente de diálise; ESA: agente estimulador da eritropoiese; FAS: conjunto completo de análise; Hb: hemoglobina; SE: erro padrão.

*Principais endpoints de eficácia da Hb em doentes DD com DRC*

Nos doentes DD que exigiam tratamento da anemia para correção da Hb e que foram convertidos a partir do tratamento com ESA, observou-se um aumento da Hb entre o início do estudo e as semanas 28 a 36 no grupo de roxadustate; este aumento foi comparável ao observado no grupo de ESA e foi superior à margem de não inferioridade pré-especificada de -0,75 g/dl. A proporção de doentes que obtiveram resposta da Hb durante as primeiras 24 semanas foi semelhante nos grupos de roxadustate e de ESA (ver Tabela 6).

**Tabela 6. Principais endpoints de eficácia da Hb (DD)**

População	Doentes DD			
	Correção da Hb		Conversão de ESA	
	Agrupamento ID DD (FAS/PPS)		Agrupamento DD estável (PPS)	
Endpoint/ Parâmetro	Roxadustate n = 756	ESA n = 759	Roxadustate n = 1 379	ESA n = 1 417
<b>Alteração vs. início do estudo na Hb (g/dl)</b>				
Valor médio do início do estudo (SD)	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Valor médio de AvIE (SD)	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Valor médio de QM	2,17	1,89	0,58	0,28
Diferença do valor médio de QM [IC 95%]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
Valor p	0,0013		< 0,0001	
<b>Proporção de doentes que obtiveram resposta da Hb<sup>1,2</sup></b>				
Respondedores, n (%) [IC 95%]	453 (59,9) [56,3; 63,4]	452 (59,6) [56,0; 63,1]	978 (70,9) [68,4; 73,3]	959 (67,7) [65,2; 70,1]
Diferença de proporções [IC 95%]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Razão de probabilidade [IC 95%]	NR		NR	

Valor p	NR	NR
---------	----	----

AvIE: alteração vs. início do estudo; IC: intervalo de confiança; DRC: doença renal crônica; DD: dependente de diálise; ESA: agente estimulador da eritropoiese; FAS: conjunto completo de análise; Hb: hemoglobina; ID: incidente; QM: mínimos quadrados; NR: não realizado; PPS: por conjunto de protocolo; SD: desvio padrão.

<sup>1</sup>Hb dentro do intervalo alvo de 10,0 a 12,0 g/dl durante as semanas 28 a 36 sem ter recebido terapêutica de recurso nas 6 semanas anteriores e durante este período de avaliação de 8 semanas.

<sup>2</sup>Os dados no agrupamento ID DD apenas foram analisados relativamente às semanas 28 a 52.

#### *Terapêutica de recurso, transfusões de glóbulos vermelhos e ferro por via intravenosa*

Os efeitos do tratamento com roxadustate sobre a utilização da terapêutica de recurso, transfusões de glóbulos vermelhos e ferro por via intravenosa estão apresentados na Tabela 7 (NDD) e Tabela 8 (DD). Nos estudos clínicos, roxadustate diminuiu a hepcidina (regulador do metabolismo do ferro), diminuiu a ferritina, aumentou o ferro sérico enquanto a saturação de transferrina foi estável, sendo todos estes parâmetros avaliados ao longo do tempo como indicadores do estado do ferro.

#### *Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)*

Os efeitos do tratamento com roxadustate sobre o colesterol LDL estão apresentados nas Tabelas 7 e 8. Observou-se uma redução nos níveis médios de colesterol LDL e da lipoproteína de alta densidade (HDL) nos doentes tratados com roxadustate, em comparação com os doentes tratados com placebo ou ESA. O efeito sobre o colesterol LDL foi mais acentuado, resultando numa diminuição da razão LDL/HDL, e foi observado independentemente do uso de estatinas.

**Tabela 7. Outros endpoints de eficácia: utilização de terapêutica de recurso, utilização mensal de ferro por via intravenosa e alteração no colesterol LDL em relação ao início do estudo (NDD)**

População	Doentes NDD com DRC			
	Correção		Correção	
Intervenção	Agrupamento NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
Endpoint/Parâmetro	Roxadustate n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustate n = 322	Darbepoetina alfa n = 292
Número de doentes com terapêutica de recurso, n (%) <sup>1</sup>	211 (8,9)	580 (31,1)	NR	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)	NR	
Ferro IV	50 (2,1)	90 (4,8)	NR	
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)	NR	
TI	10,4	41,0	NR	
Hazard Ratio	0,19		NR	
IC 95%	0,16; 0,23		NR	
Valor p	< 0,0001		NR	
Número de doentes com ferro IV, n (%) <sup>2</sup>	NR		20 (6,2)	37 (12,7)
TI	NR		9,9	21,2
Hazard Ratio	NR		0,45	
IC 95%	NR		0,26; 0,78	
Valor p	NR		0,004	
<b>Alteração no colesterol LDL (mmol/l) entre o início do estudo e as semanas 12 a 28<sup>3</sup></b>				

População	Doentes NDD com DRC			
Intervenção	Correção		Correção	
Endpoint/Parâmetro	Agrupamento NDD (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadustate n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustate n = 322	Darbepoetina alfa n = 292
<b>Análise com ANCOVA</b>				
Valor médio de QM	-0,446	0,066	-0,356	0,047
IC 95%	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Diferença do valor médio de QM (comparador R)	-0,513		-0,403	
IC 95%	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
Valor p	< 0,0001		< 0,001	

Os valores p apresentados para o agrupamento NDD são valores p nominais.

ANCOVA: análise de covariância; IC: intervalo de confiança; ESA: agente estimulador da eritropoiese; FAS: conjunto completo de análise; TI: taxa de incidência (por 100 doentes-ano em risco); IV: intravenoso; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; QM: mínimos quadrados; NR: não realizado; NDD: não dependente de diálise; R: roxadustate; RBC: glóbulos vermelhos;

<sup>1</sup> O agrupamento NDD foi analisado até à semana 52 quanto à utilização de terapêutica de recurso.

<sup>2</sup> Durante as semanas 1-36.

<sup>3</sup> A alteração do colesterol LDL em relação ao início do estudo apenas foi avaliada até à semana 24 no estudo OLYMPUS (D5740C00001).

**Tabela 8. Outros endpoints de eficácia: utilização de terapêutica de recurso, utilização mensal de ferro por via intravenosa e alteração no colesterol LDL em relação ao início do estudo (DD)**

População	Doentes DD com DRC			
Intervenção	Correção		Conversão	
Endpoint/ Parâmetro	Agrupamento ID DD (FAS)		Agrupamento DD estável (FAS)	
	Roxadustate n = 756	ESA n = 759	Roxadustate n = 1 586	ESA n = 1 589
<b>Valor médio de ferro IV mensal nas semanas 28 – 52 (mg)<sup>1</sup></b>				
n	606	621	1 414	1 486
Valor médio (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
<b>Alteração no colesterol LDL (mmol/l) entre o início do estudo e as semanas 12 a 28</b>				
<b>Análise com ANCOVA</b>				
Valor médio de QM	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
IC 95%	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Diferença do valor médio de QM (comparador R)	-0,453		-0,373	
IC 95%	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
Valor p	< 0,0001		< 0,0001	

População	Doentes DD com DRC			
Intervenção	Correção		Conversão	
	Agrupamento ID DD (FAS)		Agrupamento DD estável (FAS)	
Endpoint/ Parâmetro	Roxadustate n = 756	ESA n = 759	Roxadustate n = 1 586	ESA n = 1 589

Os valores p apresentados para os agrupamentos ID DD e DD estável são valores p nominais.

ANCOVA: análise de covariância; IC: intervalo de confiança; DRC: doença renal crónica; DD: dependente de diálise; ESA: agente estimulador da eritropoiese; FAS: conjunto completo de análise; ID: diálise incidente; IV: intravenoso; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; QM: mínimos quadrados; R: roxadustate.

<sup>1</sup>O período de tempo para o estudo PYRENEES (1517-CL-0613) foi até à semana 36 e o período de tempo para o estudo ROCKIES (D5740C0002) foi entre a semana 36 e o final do estudo.

No estudo com diálise SIERRAS (FGCL-4592-064), uma proporção significativamente menor de doentes recebeu uma transfusão de glóbulos vermelhos durante o tratamento no grupo de roxadustate, em comparação com o grupo de EPO-alfa (12,5% vs. 21,1%); a redução numérica não foi estatisticamente significativa no estudo ROCKIES (D5740C00002) (9,8% vs. 13,2%).

#### *Resultados notificados por doentes que não estavam em diálise*

No estudo DOLOMITES (1517-CL-0610), a não inferioridade de roxadustate em comparação com a darbepoetina foi estabelecida de acordo com as escalas SF-36 PF e SF-36 VT.

#### *Resultados notificados por doentes em diálise*

No estudo PYRENEES (1517-CL-0613), a não inferioridade de roxadustate em comparação com ESA foi estabelecida de acordo com alterações nas escalas SF-36 PF e SF-36 VT entre o início do estudo e as semanas 12 a 28.

#### *Segurança clínica*

##### *Meta-análise de eventos cardiovasculares adjudicados, agrupados*

Foi realizada uma meta-análise de eventos adversos cardiovasculares graves (MACE; um composto da mortalidade por todas as causas [ACM], enfarte do miocárdio, AVC) e MACE+ (um composto de ACM, enfarte do miocárdio, AVC e hospitalização devido a angina instável ou insuficiência cardíaca congestiva) adjudicados em 8 984 doentes do programa de estudos da fase 3.

São apresentados os resultados MACE, MACE+ e ACM para três conjuntos de dados utilizando o *hazard ratio* (HR) agrupado e o respetivo intervalo de confiança (IC) de 95%. Os três conjuntos de dados incluem:

- Um conjunto de dados agrupado e controlado por placebo sobre a correção da Hb em doentes NDD [inclui doentes dos estudos OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) e ALPS (1517-CL-0608); ver Tabela 4]
- Um conjunto de dados agrupado e controlado por ESA sobre a correção da Hb em doentes NDD e ID-DD [inclui doentes dos estudos DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) e os doentes ID-DD dos estudos SIERRAS (FGCL-4592-064) e ROCKIES (D5740C00002); ver Tabela 4]
- Um conjunto de dados agrupado e controlado por ESA sobre a conversão de ESA em doentes DD estáveis [inclui doentes do estudo PYRENEES (1517-CL-0613) e doentes DD estáveis dos estudos ROCKIES (D5740C00002) e SIERRAS (FGCL-4592-064); ver Tabela 4]

#### *MACE, MACE+ e ACM no conjunto controlado por placebo sobre a correção da Hb em doentes com DRC não dependentes de diálise*

Nos doentes NDD, a análise de MACE, MACE+ e ACM para as análises em tratamento incluiu todos os dados desde o início do tratamento do estudo até aos 28 dias de acompanhamento após o final do tratamento. As análises em tratamento utilizaram um modelo Cox com ponderação inversa face à probabilidade de censura (método IPCW), que tem por objetivo a correção de diferenças da duração de seguimento entre roxadustate e o placebo, incluindo fatores identificados que contribuem para risco aumentado e descontinuação precoce, nomeadamente fatores determinantes da taxa de filtração

glomerular estimada (eGFR) e a Hb no início do estudo e ao longo do tempo. Permanece incerto se o confundimento residual está presente com este modelo. Os HR para as análises em tratamento foram de 1,26; 1,17 e 1,16 (ver Tabela 9). As análises ITT incluíram todos os dados desde o início do tratamento do estudo até ao final do acompanhamento de segurança pós-tratamento. A análise ITT foi incluída para ilustrar um desequilíbrio na distribuição do risco, a qual favorece o placebo na análise em tratamento. No entanto, as análises ITT demonstram geralmente uma diluição do efeito de tratamento do fármaco do estudo e, nestas análises ITT, não é possível excluir o enviesamento completamente, sobretudo devido à introdução da terapêutica de recurso com um ESA após a descontinuação do tratamento do estudo. Os HR foram de 1,10; 1,07 e 1,08, com limites superiores dos IC de 95% de 1,27; 1,21 e 1,26, respetivamente.

**Tabela 9. Segurança e mortalidade CV no agrupamento NDD controlado por placebo sobre a correção da Hb**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustate n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadustate n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadustate n = 2 386	Placebo n = 1 884
<b>Em tratamento</b>						
Número de doentes com eventos (%)	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 (IC 95%)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
<b>ITT</b>						
Número de doentes com eventos (%)	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 (IC 95%)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: mortalidade por todas as causas; ACM é um componente de MACE/MACE+. IC: intervalo de confiança; FAIR: taxa de incidência ajustada no acompanhamento (número de doentes com evento/100 doente-anos); HR: *hazard ratio*; ITT: intenção de tratar; MACE: evento adverso cardiovascular grave (morte, enfarte do miocárdio e/ou AVC não fatais); MACE+: evento adverso cardiovascular grave, incluindo hospitalizações devido a angina instável e/ou insuficiência cardíaca congestiva.

*MACE, MACE+ e ACM no conjunto controlado por ESA sobre a correção da Hb em doentes com DRC não dependentes de diálise e dependentes de diálise incidente*

No contexto da correção da Hb em doentes NDD e ID-DD, as características no início do estudo e as taxas de descontinuação do tratamento foram comparáveis entre os doentes agrupados para roxadustate e ESA. A análise de MACE, MACE+ e ACM observada no tratamento demonstrou HR de 0,79, 0,78 e 0,78, com limites superiores do IC 95% de 1,02, 0,98 e 1,05 (ver Tabela 10), respetivamente. As análises em tratamento não suportam evidências de aumento da segurança cardiovascular ou do risco de mortalidade com roxadustate, em comparação com ESA nos doentes com DRC que exigem correção da Hb.

**Tabela 10. Segurança e mortalidade CV no agrupamento controlado por ESA sobre a correção da Hb**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustate n = 1 083	ESA n = 1 059	Roxadustate n = 1 083	ESA n = 1 059	Roxadustate n = 1 083	ESA n = 1 059
<b>Em tratamento</b>						
Número de doentes com eventos (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
TI	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (IC 95%)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: mortalidade por todas as causas; ACM é um componente de MACE/MACE+. IC: intervalo de confiança; ESA: agente estimulador da eritropoiese; HR: *hazard ratio*; TI: taxa de incidência (número de doentes com acontecimento/100 doente-anos); MACE: evento adverso cardiovascular grave (morte, enfarte do miocárdio e/ou AVC não fatais); MACE+: evento adverso cardiovascular grave, incluindo hospitalizações devido a angina instável e/ou insuficiência cardíaca congestiva.

*MACE, MACE+ e ACM no conjunto controlado por ESA sobre a conversão de ESA em doentes com DRC dependentes de diálise e estáveis*

Nos doentes DD estáveis em conversão de ESA, os resultados da análise de MACE, MACE+ e ACM observados no tratamento demonstraram HR de 1,18, 1,03 e 1,23, com limites superiores do IC 95% para HR de 1,38, 1,19 e 1,49 (ver Tabela 11), respetivamente. Os resultados na Tabela 11 devem ser interpretados com cautela, uma vez que os doentes passaram a receber roxadustate em vez de um ESA no início do estudo e o impacto do risco inerente ao mudar para qualquer novo tratamento, em comparação com a permanência num tratamento com uma Hb estabilizada, pode confundir os resultados observados e, conseqüentemente, não é possível estabelecer fiavelmente qualquer comparação das estimativas do efeito de tratamento.

**Tabela 11. Segurança e mortalidade CV no agrupamento DD estável controlado por ESA sobre conversão de ESA**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustate n = 1 594	ESA n = 1 594	Roxadustate n = 1 594	ESA n = 1 594	Roxadustate n = 1 594	ESA n = 1 594
<b>Em tratamento</b>						
Número de doentes com eventos (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
TI	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (IC 95%)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: mortalidade por todas as causas; ACM é um componente de MACE/MACE+. IC: intervalo de confiança; ESA: agente estimulador da eritropoiese; HR: *hazard ratio*; TI: taxa de incidência (número de doentes com evento/100 doente-anos); MACE: evento adverso cardiovascular grave (morte, enfarte do miocárdio e/ou AVC não fatais); MACE+: evento adverso cardiovascular grave, incluindo hospitalizações devido a angina instável e/ou insuficiência cardíaca congestiva.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição a roxadustate no plasma (área sob a curva da concentração do fármaco no plasma ao longo do tempo [AUC] e as concentrações plasmáticas máximas [ $C_{máx.}$ ]) é proporcional à dose dentro do intervalo de dose recomendado para uso terapêutico. Num regime de três doses por semana, as concentrações de roxadustate no plasma em estado estacionário são atingidas dentro de uma semana (3 doses) com acumulação mínima. A farmacocinética de roxadustate não se altera ao longo do tempo.

### Absorção

As concentrações máximas no plasma ( $C_{\text{máx.}}$ ) são tipicamente atingidas 2 horas após a toma da dose em jejum.

A administração de roxadustate com alimentos diminuiu a  $C_{\text{máx.}}$  em 25%, mas não alterou a AUC em comparação com a dose em jejum. Consequentemente, roxadustate pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

### Distribuição

Roxadustate liga-se fortemente a proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 99%), predominantemente à albumina. A razão sangue-plasma de roxadustate é de 0,6. O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio é de 24 l.

### Biotransformação

Com base nos dados *in vitro*, roxadustate é um substrato das enzimas CYP2C8 e UGT1A9, assim como BCRP, OATP1B1, OAT1 e OAT3. Roxadustate não é um substrato da OATP1B3 ou P-gp. Roxadustate é metabolizado principalmente em hidroxi-roxadustate e roxadustate-*O*-glucuronido. A forma não alterada de roxadustate foi o componente principal em circulação no plasma humano; nenhum metabolito detetável no plasma humano representou mais de 10% da exposição total ao material relacionado com o fármaco e não foram observados metabolitos específicos no ser humano.

### Eliminação

A semivida efetiva média ( $t_{1/2}$ ) de roxadustate é de aproximadamente 15 horas em doentes com DRC. A *clearance* total aparente (CL/F) de roxadustate é de 1,1 l/h em doentes com DRC que não estão em diálise e de 1,4 l/h em doentes com DRC em diálise. Roxadustate e os respetivos metabolitos não são removidos significativamente pela hemodiálise.

Quando roxadustate radiomarcado foi administrado por via oral em indivíduos saudáveis, a recuperação média da radioatividade foi de 96% (50% nas fezes, 46% na urina). Nas fezes, 28% da dose foi excretada na forma não alterada de roxadustate. Menos de 2% da dose foi recuperada na urina na forma não alterada de roxadustate.

### Populações especiais

#### *Efeitos da idade, sexo, peso corporal e raça*

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de roxadustate com base na idade ( $\geq 18$  anos), sexo, raça, peso corporal, função renal (eGFR) ou estado de diálise em doentes adultos com anemia devido a DRC.

#### *Hemodiálise*

Nos doentes com DRC dependentes de diálise, não foram observadas diferenças acentuadas nos valores de parâmetros farmacocinéticos quando roxadustate foi administrado 2 horas antes ou 1 hora após a hemodiálise. A diálise é uma via desprezável da *clearance* global de roxadustate.

#### *Compromisso hepático*

Após uma única dose de 100 mg de roxadustate, a AUC média de roxadustate foi 23% maior e a  $C_{\text{máx.}}$  foi 16% menor em indivíduos com compromisso hepático moderado (classe B Child-Pugh) e função renal normal, em comparação com indivíduos com funções hepática e renal normais. Os indivíduos com compromisso hepático moderado (classe B Child-Pugh) e função renal normal demonstraram um aumento na  $AUC_{\text{inf}}$  (+70%) de roxadustate livre, em comparação com indivíduos saudáveis.

A farmacocinética de roxadustate em indivíduos com compromisso hepático grave (classe C Child-Pugh) não foi estudada.

### Interações fármaco-fármaco

Com base nos dados *in vitro*, roxadustate é um inibidor da CYP2C8, BCRP, OATP1B1 e OAT3 (ver secção 4.5). A farmacocinética de rosiglitazona (substrato moderadamente sensível da CYP2C8) não foi afetada pela coadministração de roxadustate. Roxadustate pode ser um inibidor da UGT1A1 intestinal, mas não da UGT1A1 hepática, e não demonstrou qualquer inibição de outros transportadores ou enzimas metabolizantes do CYP, nem indução de enzimas do CYP, quando presente em concentrações clinicamente relevantes. Não existe qualquer efeito clinicamente

significativo do carvão ativado oral ou do omeprazol na farmacocinética de roxadustate. Clopidogrel não tem efeito na exposição a roxadustate em doentes com DRC.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### *Estudos da toxicidade de dose repetida*

No estudo de dose repetida intermitente ao longo de 26 semanas em ratos Sprague-Dawley ou Fisher, roxadustate a aproximadamente 4 a 6 vezes a AUC total na dose máxima recomendada para o ser humano (MRHD) resultou em observações histopatológicas, incluindo valvulopatias das válvulas aórtica e auriculoventricular (A-V). Estas observações estavam presentes nos animais sobreviventes no momento da conclusão do estudo, assim como em animais com conclusão precoce num estado moribundo. Adicionalmente, as observações não foram totalmente reversíveis, visto estarem presentes em animais no final de um período de recobro de 30 dias.

Foi observada uma farmacologia exagerada que resultou em eritropoiese excessiva nos estudos da toxicidade de dose repetida em animais saudáveis.

Foram observadas alterações hematológicas, tais como diminuições no número de plaquetas em circulação e aumentos no tempo parcial de tromboplastina ativado e no tempo de protrombina, em ratos a partir de aproximadamente 2 vezes a AUC total na MRHD. Foram observados trombos na medula óssea (exposições sistêmicas de aproximadamente 7 vezes a AUC total na MRHD em ratos), nos rins (exposições sistêmicas de aproximadamente 5 a 6 vezes a AUC total na MRHD em ratos), nos pulmões (exposições sistêmicas de aproximadamente 8 e 2 vezes a AUC total na MRHD em ratos e macacos-cinomolgos, respetivamente) e no coração (exposições sistêmicas de aproximadamente 4 a 6 vezes a AUC total na MRHD em ratos).

#### *Segurança cerebral*

No estudo de dose repetida intermitente ao longo de 26 semanas em ratos Sprague-Dawley, um animal apresentou observações histológicas de necrose cerebral e gliose em aproximadamente 6 vezes a AUC total na MRHD. Nos ratos Fisher, tratados durante o mesmo período, foi observada necrose no cérebro/hipocampo num total de quatro animais em aproximadamente 3 a 5 vezes a AUC total na MRHD.

Os macacos-cinomolgos que receberam roxadustate intermitentemente durante 22 ou 52 semanas não apresentaram observações semelhantes com exposições sistêmicas até aproximadamente 2 vezes a AUC total na MRHD.

#### *Carcinogenicidade e mutagenicidade*

Roxadustate teve resultado negativo no teste de mutagenicidade de Ames *in vitro*, no teste de aberração cromossômica *in vitro* em linfócitos do sangue periférico humano e num teste de micronúcleo *in vivo* em ratinhos com 40 vezes a MRHD, baseada na dose equivalente para o ser humano.

Nos estudos da carcinogenicidade em ratinhos e ratos, foi administrado roxadustate aos animais de acordo com o regime posológico clínico de três vezes por semana. Devido à *clearance* rápida de roxadustate nos roedores, as exposições sistêmicas não foram contínuas ao longo do período de dosagem. Deste modo, poderão estar subestimados possíveis efeitos carcinogénicos fora do alvo.

No estudo da carcinogenicidade ao longo de 2 anos em ratinhos, foram observados aumentos significativos na incidência de carcinoma broncoalveolar do pulmão nos grupos de dosagem baixa e alta (exposições sistêmicas de aproximadamente 1 vez e de aproximadamente 3 vezes a AUC total na MRHD). Foi observado um aumento significativo de fibrossarcoma subcutâneo em fêmeas no grupo de dose alta (exposições sistêmicas de aproximadamente 3 vezes a AUC total na MRHD).

No estudo da carcinogenicidade ao longo de 2 anos em ratos, foi observado um aumento significativo na incidência de adenoma da glândula mamária com a dose média (exposição sistêmica inferior a 1 vez a AUC total na MRHD). No entanto, a observação não esteve relacionada com a dose e a incidência deste tipo de tumor foi inferior no maior nível de dose testado (exposição sistêmica de aproximadamente 2 vezes a AUC total na MRHD) e, por este motivo, não foi considerada como estando relacionada com o artigo testado.

Nos estudos clínicos não foram encontradas observações semelhantes às dos estudos da carcinogenicidade em ratinhos e ratos.

#### *Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento*

Roxadustate não teve efeito sobre o acasalamento ou fertilidade nos ratos do sexo masculino e feminino tratados com aproximadamente 4 vezes a exposição humana na MRHD. No entanto, no NOAEL dos ratos do sexo masculino, foram observadas diminuições do peso do epidídimo e das vesículas seminais (com fluido), sem efeitos sobre a fertilidade masculina. O NOEL para qualquer observação relacionada com os órgãos genitais masculinos foi de 1,6 vezes a MRHD. Nos ratos do sexo feminino, observaram-se aumentos no número de embriões não viáveis e perdas pós-implantação ao utilizar este nível de dose, em comparação com os animais controle.

Os resultados dos estudos da toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento em ratos e coelhos demonstraram uma redução do peso médio do feto ou da cria, aumento do peso médio da placenta, aborto e mortalidade das crias.

Os ratos Sprague-Dawley que receberam roxadustate diariamente durante a gravidez, desde a implantação até ao encerramento do palato duro (dias de gestação 7 a 17), apresentaram diminuição do peso corporal do feto e aumento de alterações esqueléticas com aproximadamente 6 vezes a AUC total na MRHD. Roxadustate não teve efeito sobre a sobrevivência do feto após a implantação.

Roxadustate foi administrado diariamente a coelhos New Zeland durante a gravidez, entre os dias de gestação 7 a 19, e foram realizadas cesarianas no dia de gestação 29. A administração de roxadustate, com exposições sistêmicas até aproximadamente 3 vezes a AUC total na MRHD, não revelou observações embriofetais. No entanto, uma fêmea teve um aborto a aproximadamente 1 vez a AUC total na MRHD e 2 fêmeas tiveram um aborto a aproximadamente 3 vezes a AUC total na MRHD, todas elas apresentando um baixo peso corporal.

No estudo do desenvolvimento perinatal/pós-natal em ratos Sprague-Dawley, roxadustate foi administrado diariamente a fêmeas grávidas, entre o dia gestação 7 e o dia de lactação 20. Durante o período de lactação, as crias das fêmeas que receberam roxadustate a aproximadamente 2 vezes a  $C_{máx}$  na MRHD mostraram uma elevada mortalidade durante o período pré-desmame e foram sacrificados no desmame. As crias de fêmeas que receberam roxadustate em doses com exposições sistêmicas resultantes de aproximadamente 3 vezes a exposição humana na MRHD demonstraram uma diminuição significativa na sobrevivência de 21 dias após o nascimento (índice de lactação) em comparação com as crias de ninhadas de controle.

Num estudo de adoção cruzada, os efeitos mais pronunciados sobre a viabilidade das crias de ratos foram observados nas crias expostas a roxadustate apenas no período pós-natal, e a viabilidade das crias expostas a roxadustate até ao parto foi inferior à das crias sem exposição.

O estudo de adoção cruzada, no qual as crias de ratos não expostos foram adotadas por fêmeas tratadas com roxadustate (dose humana equivalente de aproximadamente 2 vezes a MRHD), assinalou a presença de roxadustate no plasma das crias, o que é indicativo da transferência do fármaco através do leite. No leite destas fêmeas verificou-se a presença de roxadustate. As crias expostas ao leite com roxadustate demonstraram uma taxa de sobrevivência inferior (85,1%) em comparação com as crias de fêmeas não tratadas que foram adotadas por fêmeas não tratadas (taxa de sobrevivência de 98,5%). O peso corporal médio das crias sobreviventes expostas a roxadustate durante o período de lactação foi também inferior ao das crias controle (nenhuma exposição *in utero* – nenhuma exposição no leite).

### *Segurança cardiovascular*

Um estudo farmacológico sobre a segurança cardiovascular demonstrou aumentos da frequência cardíaca após uma única administração de 100 mg/kg de roxadustate a macacos. Não se observaram efeitos nos hERG ou ECG. Estudos farmacológicos adicionais sobre a segurança em ratos demonstraram que roxadustate provocou uma diminuição da resistência periférica total, seguida por um aumento do reflexo da frequência cardíaca a partir de aproximadamente seis vezes a exposição na MRHD.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina (E460 [i])  
Croscarmelose sódica (E468)  
Povidona (E1201)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)  
Talco (E553b)  
Macrogol (E1521)  
Laca de alumínio Allura Red AC (E129)  
Dióxido de titânio (E171)  
Lecitina (soja) (E322)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters perfurados para dose unitária em PVC/alumínio em embalagens.  
Tamanho da embalagem: 12 x 1 e 36 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Países Baixos

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

12 x 1 comprimidos revestidos por película  
EU/1/21/1574/001- 005

36 x 1 comprimidos revestidos por película  
EU/1/21/1574/006 – 010

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 18 agosto 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.