ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 20 mg Filmtabletten
Evrenzo 50 mg Filmtabletten
Evrenzo 70 mg Filmtabletten
Evrenzo 100 mg Filmtabletten
Evrenzo 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Evrenzo 20 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält 20 mg Roxadustat.

Evrenzo 50 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält 50 mg Roxadustat.

Evrenzo 70 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält 70 mg Roxadustat.

Evrenzo 100 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält 100 mg Roxadustat.

Evrenzo 150 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält 150 mg Roxadustat.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Jede 20 mg Filmtablette enthält 40,5 mg Lactose, 0,9 mg Allurarot-Aluminium-Komplex und 0,21 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.
Jede 50 mg Filmtablette enthält 101,2 mg Lactose, 1,7 mg Allurarot-Aluminium-Komplex und 0,39 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.
Jede 70 mg Filmtablette enthält 141,6 mg Lactose, 2,1 mg Allurarot-Aluminium-Komplex und 0,47 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.
Jede 100 mg Filmtablette enthält 202,4 mg Lactose, 2,8 mg Allurarot-Aluminium-Komplex und 0,63 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.
Jede 150 mg Filmtablette enthält 303,5 mg Lactose, 3,7 mg Allurarot-Aluminium-Komplex und 0,84 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten (Tabletten).

Evrenzo 20 mg Tabletten
Rote, ovale Tabletten (ca. 8 mm × 4 mm) mit Prägung „20“ auf einer Seite.

Evrenzo 50 mg Tabletten
Rote, ovale Tabletten (ca. 11 mm × 6 mm) mit Prägung „50“ auf einer Seite.

Evrenzo 70 mg Tabletten
Rote, runde Tabletten (ca. 9 mm) mit Prägung „70“ auf einer Seite.

Evrenzo 100 mg Tabletten
Rote, ovale Tabletten (ca. 14 mm × 7 mm) mit Prägung „100“ auf einer Seite.

Evrenzo 150 mg Tabletten
Rote, mandelförmige Tabletten (ca. 14 mm × 9 mm) mit Prägung „150“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Evrenzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease,* CKD*).*

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Roxadustat sollte durch einen in der Anämiebehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Alle anderen Ursachen einer Anämie sollten vor Beginn einer Therapie mit Evrenzo und bei Entscheidungen zur Dosiserhöhung abgeklärt werden.

Die Anämiesymptome und -folgeerkrankungen können je nach Alter, Geschlecht und Gesamtbelastung durch die Krankheit variieren; hier ist eine ärztliche Beurteilung des klinischen Verlaufs und Zustandes des individuellen Patienten notwendig. Zusätzlich zum Vorliegen von Anämiesymptomen, können für die Beurteilung des klinischen Verlaufs und Zustandes des individuellen Patienten, Kriterien wie die Abfallrate der Konzentration von Hämoglobin (Hb), vorheriges Ansprechen auf eine Eisentherapie und das Risiko, eine Erythrozyten (*red blood cell,* RBC) -transfusion zu benötigen, relevant sein.

Dosierung
Die angemessene Dosis von Roxadustat muss dreimal pro Woche oral eingenommen werden, nicht aber an aufeinanderfolgenden Tagen.

Die Dosis ist wie im Folgenden beschrieben individuell so einzustellen, dass Hb-Zielwerte von 10 bis 12 g/dl erreicht und beibehalten werden.

Die Roxadustat-Behandlung sollte nicht fortgesetzt werden, wenn nach 24 Wochen kein klinisch bedeutsamer Anstieg des Hb-Werts erreicht wurde. Vor einer erneuten Anwendung von Evrenzo sollten alternative Ursachen für ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie gesucht und behandelt werden.

Anfangsdosierung bei Therapiebeginn
Vor Beginn der Behandlung sollten ausreichende Eisenspeicher sichergestellt werden.

Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (erythropoiesis-stimulating agent, ESA) behandelt werden
Zur Initiierung der Anämietherapie bei Patienten, die zuvor nicht mit ESA behandelt wurden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Roxadustat 70 mg dreimal pro Woche bei Patienten, die unter 100 kg wiegen und 100 mg dreimal pro Woche bei Patienten, die 100 kg und mehr wiegen.

Patienten, die von einem ESA umgestellt werden
Patienten, die aktuell mit einem ESA behandelt werden, können auf Roxadustat umgestellt werden, allerdings ist eine Umstellung von Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Eine Umstellung von Patienten, die keine Dialyse erhalten und bereits stabil mit ESA behandelt werden, wurde nicht untersucht. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Die empfohlene Anfangsdosierung von Roxadustat basiert auf der durchschnittlich verordneten ESA-Dosis in den 4 Wochen vor der Umstellung (siehe Tabelle 1). Die erste Dosis Roxadustat sollte anstelle der nächsten geplanten Dosis des aktuell verabreichten ESA gegeben werden.

Tabelle 1. Anfangsdosierung von Roxadustat bei Patienten, die von einem ESA umgestellt werden. Die angegebene Roxadustat-Dosis ist dreimal pro Woche einzunehmen.

Darbepoetin alfa intravenöse oder subkutane Dosierung (µg/Woche)	**Epoetin intravenöse oder subkutane Dosierung (I.E./Woche)**	**Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta intravenöse oder subkutane Dosierung (µg/Monat)**	**Roxadustat-Dosierung (mg 3x/Woche)**
Unter 25	Unter 5.000	Unter 80	70
25 bis unter 40	5.000 bis 8.000	80 bis einschließlich 120	100
40 bis einschließlich 80	Über 8.000 bis einschließlich 16.000	Über 120 bis einschließlich 200	150
Über 80	Über 16.000	Über 200	200

ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff

Dosisanpassung und Hb-Überwachung
Die individuelle Erhaltungsdosis liegt zwischen 20 mg und 400 mg dreimal pro Woche (siehe Abschnitt *Empfohlene Höchstdosis*). Die Hb-Werte sollten alle 2 Wochen überwacht werden, bis der gewünschte Hb-Wert von 10 bis 12 g/dl erreicht wurde und sich stabilisiert hat, und danach alle 4 Wochen oder wie klinisch indiziert.

Die Roxadustat-Dosis kann ausgehend von der Anfangsdosis ab 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und nach jeweils 4 weiteren Wochen schrittweise erhöht oder verringert werden. Für den Fall, dass der Anstieg des Hb-Werts mehr als 2 g/dl beträgt, sollte die Dosis allerdings sofort um einen Schritt verringert werden. Bei Anpassung der Roxadustat-Dosis sind die Dosisanpassungsschritte gemäß den Regeln für die Dosisanpassung aus Tabelle 2 unter Berücksichtigung des aktuellen Hb-Werts und dessen Veränderungsrate im Verlauf der zurückliegenden 4 Wochen zu befolgen.

Die Schritte bei der Dosiserhöhung oder -verringerung sollten gemäß der Abfolge der verfügbaren Dosen gewählt werden:
20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg – 300 mg – 400 mg (nur für CKD-Patienten, die Dialyse erhalten).

Tabelle 2. Regeln für die Dosisanpassung

Änderung des Hb-Werts während der zurückliegenden 4 Wochen[1]	**Aktueller Hb-Wert (g/dl):**			
	Weniger als 10,5	**10,5 bis 11,9**	**12,0 bis 12,9**	**13,0 oder höher**
Änderung um mehr als +1,0 g/dl	Keine Änderung	Dosis um 1 Schritt verringern	Dosis um 1 Schritt verringern	Einnahme unterbrechen, Hb-Wert überwachen und Einnahme mit einer um 2 Schritte verringerten Dosis fortsetzen, wenn der Hb bei unter 12,0 g/dl liegt
Änderung zwischen -1,0 und +1,0 g/dl	Dosis um 1 Schritt erhöhen	Keine Änderung	Dosis um 1 Schritt verringern	
Änderung um weniger als -1,0 g/dl	Dosis um 1 Schritt erhöhen	Dosis um 1 Schritt erhöhen	Keine Änderung	

Die Roxadustat-Dosis sollte nicht öfter als einmal alle 4 Wochen angepasst werden, außer bei einem Anstieg des Hb-Werts um mehr als 2 g/dl innerhalb eines 4-Wochen-Zeitraums, in welchem Fall die Dosis sofort um einen Schritt verringert werden sollte.

[1] Änderung des Hämoglobin (Hb)-Werts während der zurückliegenden 4 Wochen = (aktueller Hb-Wert) – (Hb-Wert von vor 4 Wochen).

Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist und der Patient bereits die niedrigste Dosis (20 mg dreimal pro Woche) erhält, sollten Sie nicht die 20-mg-Dosis durch Zerbrechen der Tablette verringern, sondern die Einnahmehäufigkeit auf zweimal pro Woche senken. Wenn eine weitere Dosissenkung erforderlich ist, kann die Einnahmehäufigkeit weiter auf einmal pro Woche gesenkt werden.

Erhaltungsdosis
Nach Stabilisierung der Hb-Zielwerte zwischen 10 und 12 g/dl sollten die Hb-Werte weiterhin regelmäßig kontrolliert und die Regeln für die Dosisanpassung befolgt werden (siehe Tabelle 2).

Patienten, bei denen während der Roxadustat-Behandlung eine Dialyse begonnen wird
Für Patienten mit CKD, bei denen eine Dialyse begonnen wird, während sie mit Roxadustat behandelt werden, ist keine besondere Dosisanpassung erforderlich. Die normalen Regeln für die Dosisanpassung sollten befolgt werden (siehe Tabelle 2).

Gleichzeitige Anwendung von Roxadustat mit Induktoren oder Inhibitoren
Bei Einleiten oder Absetzen einer begleitenden Behandlung mit starken Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder Induktoren (z. B. Rifampicin) von CYP2C8, oder Inhibitoren (z. B. Probenecid) von UGT1A9 gilt Folgendes: Die Hb-Werte sind routinemäßig zu überwachen und die Regeln für die Dosisanpassung sollten befolgt werden (siehe Tabelle 2 sowie Abschnitte 4.5 und 5.2).

Empfohlene Höchstdosis
Bei Patienten, die keine Dialyse erhalten, darf die Roxadustat-Dosis 3 mg/kg Körpergewicht oder 300 mg dreimal pro Woche nicht übersteigen - der niedrigere Wert ist maßgebend.

Bei Patienten, die Dialyse erhalten, darf die Roxadustat-Dosis 3 mg/kg Körpergewicht oder 400 mg dreimal pro Woche nicht übersteigen - der niedrigere Wert ist maßgebend.

Ausgelassene Dosis
Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und vor der nächsten planmäßigen Dosis noch mehr als ein Tag liegt, muss die ausgelassene Dosis so bald wie möglich nachgeholt werden. Wenn nur ein Tag oder weniger bis zur nächsten planmäßigen Dosis verbleibt, muss die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis muss am nächsten planmäßigen Tag eingenommen werden. In jedem Fall sollte das reguläre Dosierschema danach wieder aufgenommen werden.

Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Vorsicht ist geboten bei der Verordnung von Roxadustat an Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung. Bei Einleitung der Behandlung von Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B) ist die Anfangsdosis um die Hälfte oder auf die Dosisstufe, die der Hälfte der Anfangsdosis am nächsten kommt, zu verringern. Evrenzo wird für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) nicht empfohlen, weil die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Roxadustat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Evrenzo Filmtabletten sind oral mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerkleinert werden, da unter diesen Bedingungen keine klinischen Daten vorliegen und um den lichtempfindlichen Tablettenkern vor lichtbedingter Zersetzung zu schützen.

Die Tabletten sollten im Abstand von mindestens 1 Stunde nach der Anwendung von Phosphatbindern (mit Ausnahme von Lanthan) oder anderen Arzneimitteln, die mehrwertige Kationen wie Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium enthalten, eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Evrenzo ist unter den folgenden Bedingungen kontraindiziert:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläres Risiko und Mortalitätsrisiko
Insgesamt wurden das kardiovaskuläre Risiko und das Mortalitätsrisiko unter einer Behandlung mit Roxadustat anhand von Analysen der direkt vergleichenden Daten beider Therapien als vergleichbar mit dem kardiovaskulären Risiko und Mortalitätsrisiko unter einer ESA-Therapie bewertet (siehe Abschnitt 5.1). Da dieses Risiko für Patienten mit Anämie bei CKD, die keine Dialyse erhalten, nicht mit ausreichender Sicherheit im Vergleich zu Placebo bewertet werden konnte, sollte die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln auf ähnlichen Überlegungen basieren, wie vor einer Behandlung mit einem ESA. Des Weiteren wurden mehrere beitragende Faktoren identifiziert, die dieses Risiko hervorrufen können, darunter fehlendes Ansprechen auf die Behandlung und die Umstellung von stabil mit ESA behandelten Dialysepatienten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Bei fehlendem Ansprechen sollte die Behandlung mit Roxadustat höchstens bis 24 Wochen nach Beginn der Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine Umstellung von Dialysepatienten, die bereits stabil mit ESA behandelt werden, ist nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2). Bei stabil mit ESA behandelten Patienten mit Anämie bei CKD, die keine Dialyse erhalten, konnte dieses Risiko nicht bewertet werden, da diese Patienten nicht untersucht wurden. Die Entscheidung, diese Patienten mit Roxadustat zu behandeln, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Thrombotische vaskuläre Ereignisse
Das berichtete Risiko thrombotischer vaskulärer Ereignisse (TVEs) ist sorgfältig gegen den möglichen Nutzen durch die Behandlung mit Roxadustat abzuwägen, besonders bei Patienten mit vorbestehenden TVE-Risikofaktoren wie Adipositas und TVEs in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE]). Bei den Patienten in klinischen Studien wurden tiefe Venenthrombosen als „häufig“ und Lungenembolie als „gelegentlich“ auftretend berichtet. Die Mehrzahl der TVT- und LE-Ereignisse war schwerwiegend.

Fälle von zerebrovaskulären Ereignissen, einschließlich tödlicher Fälle von Hirninfarkt, wurden bei Patienten berichtet, die mit Roxadustat behandelt wurden.

Bei den CKD-Patienten in klinischen Studien, die eine Dialyse erhielten, wurden Shunt-Thrombosen als „sehr häufig“ auftretend berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei CKD-Patienten unter Dialyse, die mit Roxadustat behandelt wurden, waren die Raten von Shunt-Thrombosen in den ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, bei Hb-Werten von über 12 g/dl und in Fällen, in denen der Hb-Wert im Verlauf von 4 Wochen um mehr als 2 g/dl anstieg, am höchsten. Es wird empfohlen, die Hb-Werte zu überwachen und die Dosierung entsprechend den Dosisanpassungsregeln anzupassen (siehe Tabelle 2), um Hb-Werte von mehr als 12 g/dl und Hb-Anstiege von mehr als 2 g/dl im Verlauf von 4 Wochen zu verhindern.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen von TVEs sind sofort zu untersuchen und gemäß Behandlungsstandard zu behandeln. Die Entscheidung die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Krampfanfälle
Bei Patienten in klinischen Studien, die Roxadustat erhielten, wurden Krampfanfälle als „häufig" auftretend berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Roxadustat sollte bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte (Konvulsionen oder Anfälle), Epilepsie oder Krankheiten mit einer Prädisposition für Krampfanfälle, wie beispielsweise Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS), mit Vorsicht angewendet werden. Die Entscheidung die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen, sollte auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Schwerwiegende Infektionen
Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie und Harnwegsinfektionen. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Infektion sollten sofort untersucht und gemäß Behandlungsstandard behandelt werden.

Sepsis
Sepsis war eine der am häufigsten berichteten schwerwiegenden Infektionen; einige Fälle verliefen tödlich. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Sepsis (z. B. generalisierte Infektion mit Hypotonie und Möglichkeit eines Organversagens) sind sofort zu untersuchen und gemäß Behandlungsstandard zu behandeln.

Sekundäre Hypothyreose
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Roxadustat wurden Fälle von sekundärer Hypothyreose berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen waren nach Absetzen von Roxadustat reversibel. Eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion gemäß klinischer Indikation wird empfohlen.

Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie
Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Roxadustat sollte nach den kausalen Ursachen gesucht werden. Ein eventueller Nährstoffmangel sollte korrigiert werden. Auch interkurrente Infektionen, okkulter Blutverlust, Hämolyse, schwere Aluminiumtoxizität, hämatologische Grunderkrankungen oder Knochenmarksfibrose können das erythropoetische Ansprechen beeinträchtigen. Im Rahmen der Untersuchung ist eine Bestimmung der Retikulozytenzahl zu erwägen. Wenn die typischen Ursachen fehlenden Ansprechens ausgeschlossen werden konnten und der Patient eine Retikulozytopenie hat, sollte eine Untersuchung des Knochenmarks erwogen werden. Kann keine adressierbare Ursache für ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie gefunden werden, sollte die Therapie mit Evrenzo nach 24 Wochen nicht weiter fortgesetzt werden.

Leberfunktionsstörung
Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Roxadustat an Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B). Evrenzo wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) (siehe Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft und Verhütung
Eine Behandlung mit Roxadustat sollte nicht bei Frauen begonnen werden, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind oder wenn eine Anämie bei CKD während der Schwangerschaft diagnostiziert wurde. In solchen Fällen ist gegebenenfalls eine alternative Therapie zu beginnen. Wenn eine Schwangerschaft während einer bereits begonnenen Behandlung mit Roxadustat eintritt, sollte die Behandlung abgesetzt und gegebenenfalls eine alternative Behandlung begonnen werden. Frauen im

gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Evrenzo eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Missbrauch
Missbrauch kann zur übermäßigen Zunahme des Hämatokrits führen. Dies kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen im Herz-Kreislauf-System einhergehen.

Sonstige Bestandteile
Evrenzo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Evrenzo enthält Allurarot-Aluminium-Komplex (siehe Abschnitt 6.1), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.
Evrenzo enthält Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen. Patienten mit Allergien gegen Erdnuss oder Soja sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Roxadustat
Phosphatbinder und andere Produkte, die mehrwertige Kationen enthalten
Die gleichzeitige Anwendung von Roxadustat und den Phosphatbindern Sevelamercarbonat oder Calciumacetat bei gesunden Probanden senkte die AUC von Roxadustat um 67 % bzw. 46 % und die C_{max} um 66 % bzw. 52 %. Roxadustat kann mit mehrwertigen Kationen wie solchen in Phosphatbindern oder in anderen Produkten, die Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium enthalten, ein Chelat bilden. Die Anwendung von Phosphatbindern in einem zeitlichen Abstand (mindestens 1 Stunde) hatte keine klinisch signifikante Wirkung auf die Roxadustat-Exposition bei Patienten mit CKD. Roxadustat sollte im Abstand von mindestens 1 Stunde nach der Anwendung von Phosphatbindern oder anderen Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln, die mehrwertige Kationen enthalten, eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Diese Einschränkung gilt nicht für Lanthancarbonat, da dessen gleichzeitige Verabreichung mit Roxadustat zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Plasmaexposition gegenüber Roxadustat führte.

Modifikatoren der Aktivität von CYP2C8 oder UGT1A9
Roxadustat ist ein Substrat von CYP2C8 und UGT1A9. Die gleichzeitige Anwendung von Roxadustat und Gemfibrozil (CYP2C8- und OATP1B1-Inhibitor) oder Probenecid (UGT- und OAT1/OAT3-Inhibitor) bei gesunden Probanden erhöhte die AUC von Roxadustat um das 2,3-fache und die C_{max} um das 1,4-fache. Bei Einleitung oder Absetzen einer gleichzeitigen Behandlung mit Gemfibrozil, Probenecid oder anderen starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 oder anderen starken Inhibitoren von UGT1A9 sind die Hb-Werte zu überwachen. In Abhängigkeit vom Ergebnis der Hb-Messung ist die Roxadustat-Dosis nach den Regeln der Dosisanpassung anzupassen (siehe Tabelle 2).

Wirkungen von Roxadustat auf andere Arzneimittel
OATP1B1- oder BCRP-Substrate
Roxadustat ist ein Inhibitor von BCRP und OATP1B1. Diese Transporter spielen eine wichtige Rolle bei der intestinalen und hepatischen Aufnahme und dem Efflux von Statinen. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Roxadustat und Simvastatin bei gesunden Probanden erhöhte die AUC und die C_{max} von Simvastatin um das 1,8-fache bzw. 1,9-fache und die AUC und die C_{max} von Simvastatinsäure (der aktive Metabolit von Simvastatin) um das 1,9-fache bzw. 2,8-fache. Die Konzentrationen von Simvastatin und Simvastatinsäure erhöhten sich auch, wenn Simvastatin 2 Stunden vor oder 4 oder 10 Stunden nach Roxadustat verabreicht wurde. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Roxadustat und Rosuvastatin erhöhte die AUC und die C_{max} von Rosuvastatin um das 2,9-fache bzw. 4,5-fache. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Roxadustat und Atorvastatin erhöhte die AUC und die C_{max} von Atorvastatin um das 2,0-fache bzw. 1,3-fache.

Auch mit anderen Statinen sind Wechselwirkungen zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Roxadustat sind diese Wechselwirkungen zu berücksichtigen. Statinspezifische Nebenwirkungen und die Notwendigkeit einer Dosisreduktion des Statins sind zu monitorieren. Bei der Entscheidung über die geeignete Statindosis für den einzelnen Patienten ist die Fachinformation des Statins zu beachten.

Roxadustat kann die Plasmaexposition anderer Arzneimittel erhöhen, die Substrate von BCRP oder OATP1B1 sind. Der Patient ist auf mögliche Nebenwirkungen der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel zu überwachen und die Dosis ist gegebenenfalls anzupassen.

Roxadustat und ESAs
Die Kombination von Roxadustat und ESAs wird nicht empfohlen, da die gleichzeitige Anwendung nicht untersucht wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter und Verhütung
Es liegen keine Daten zur Anwendung von Roxadustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Roxadustat ist während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Anwendung von Roxadustat während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Wenn eine Schwangerschaft während einer bereits begonnenen Behandlung mit Evrenzo eintritt, sollte die Behandlung abgesetzt und gegebenenfalls auf alternative Behandlungen umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Roxadustat/Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten von Tieren zeigten, dass Roxadustat in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Evrenzo ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Fertilität
In tierexperimentellen Studien wurden keine Wirkungen von Roxadustat auf die männliche und weibliche Fertilität festgestellt. Es wurden jedoch Veränderungen an den Geschlechtsorganen männlicher Ratten beobachtet. Die möglichen Wirkungen von Roxadustat auf die männliche Fertilität beim Menschen sind derzeit nicht bekannt. Bei maternal toxischen Dosen wurde ein erhöhter Embryonenverlust beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis mindestens eine Woche nach der letzten Dosis Evrenzo eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Roxadustat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde über Krampfanfälle während der Behandlung mit Evrenzo berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Daher ist im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Sicherheit von Evrenzo wurde bei 3.542 nicht dialysepflichtigen (*non-dialysis dependent*, NDD) Patienten und 3.353 dialysepflichtigen (*dialysis dependent,* DD) Patienten mit Anämie und CKD untersucht, die mindestens eine Dosis Roxadustat erhalten hatten.

Die häufigsten (≥ 10 %) Nebenwirkungen in Verbindung mit Roxadustat sind Hypertonie (13,9 %), Shunt-Thrombose (12,8 %), Diarrhö (11,8 %), peripheres Ödem (11,7 %), Hyperkaliämie (10,9 %) und Übelkeit (10,2 %).

Die häufigsten (≥ 1 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung mit Roxadustat waren Sepsis (3,4 %), Hyperkaliämie (2,5 %), Hypertonie (1,4 %) und tiefe Venenthrombose (1,2 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
In diesem Abschnitt sind die während klinischer Studien und/oder durch Erfahrungen nach der Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorien aufgeführt.
Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3. Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	**Häufigkeitskategorie**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozytopenie
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Sekundäre Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Krampfanfälle, Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie, Shunt-Thrombose[1]
	Häufig	Tiefe Venenthrombose (TVT)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö
	Häufig	Obstipation, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Generalisierte exfoliative Dermatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Peripheres Ödem
Untersuchungen	Nicht bekannt	Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) im Blut erniedrigt, Kupfer im Blut erhöht

[1] Diese Nebenwirkung tritt bei CKD-Patienten auf, die Dialyse erhielten, während sie mit Roxadustat behandelt wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Thrombotische vaskuläre Ereignisse
Bei CKD-Patienten, die keine Dialyse erhielten, traten TVT-Ereignisse gelegentlich auf, und zwar bei 1,0 % (0,6 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Roxadustat-Gruppe und 0,2 % (0,2 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Placebo-Gruppe. Bei CKD-Patienten, die Dialyse erhielten, traten TVT-Ereignisse bei 1,3 % (0,8 Patienten mit Ereignissen

pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Roxadustat-Gruppe und 0,3 % (0,1 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der ESA-Gruppe auf (siehe Abschnitt 4.4).

Bei CKD-Patienten, die keine Dialyse erhielten, wurde Lungenembolie bei 0,4 % (0,2 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Roxadustat-Gruppe und 0,2 % (0,1 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Bei CKD-Patienten, die Dialyse erhielten, wurde Lungenembolie bei 0,6 % (0,3 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Roxadustat-Gruppe und 0,5 % (0,3 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der ESA-Gruppe beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei CKD-Patienten, die Dialyse erhielten, wurde Shunt-Thrombose bei 12,8 % (7,6 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Roxadustat-Gruppe und 10,2 % (5,4 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der ESA-Gruppe beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Krampfanfälle
Bei CKD-Patienten, die keine Dialyse erhielten, traten Krampfanfälle bei 1,1 % (0,6 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Roxadustat-Gruppe und 0,2 % (0,2 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Placebo-Gruppe auf (siehe Abschnitt 4.4).

Bei CKD-Patienten, die Dialyse erhielten, traten Krampfanfälle bei 2,0 % (1,2 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Roxadustat-Gruppe und 1,6 % (0,8 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der ESA-Gruppe auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sepsis
Bei CKD-Patienten, die keine Dialyse erhielten, wurde Sepsis bei 2,1 % (1,3 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Roxadustat-Gruppe und 0,4 % (0,3 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Bei Patienten, die Dialyse erhielten, wurde Sepsis bei 3,4 % (2,0 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Roxadustat-Gruppe und 3,4 % (1,8 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der ESA-Gruppe beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hautreaktionen
Die generalisierte exfoliative Dermatitis, die zu den schweren kutanen Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions,* SCARs) gehört, wurde während der Überwachung nach der Markteinführung berichtet und hat einen Zusammenhang bei der Behandlung mit Roxadustat gezeigt (Häufigkeit unbekannt).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzelne supratherapeutische Dosen von Roxadustat 5 mg/kg (bis zu 510 mg) bei gesunden Probanden gingen mit einer vorübergehenden Erhöhung der Herzfrequenz, einer erhöhten Häufigkeit leichter bis moderater Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Kopfschmerzen, Sinustachykardie und – weniger häufig – Hypotonie einher; alle diese Befunde waren nicht schwerwiegend. Bei einer Überdosis Roxadustat kann es zu Erhöhungen der Hb-Werte oberhalb des erwünschten Bereichs (10–12 g/dl) kommen, auf die mit Unterbrechung oder Verringerung der Roxadustat-Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) sowie mit sorgfältiger Überwachung und einer Behandlung gemäß der klinischen Indikation reagiert werden sollte. Roxadustat und seine Metaboliten werden durch Hämodialyse nicht wesentlich eliminiert (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, andere Antianämika, ATC-Code: B03XA05.

Wirkmechanismus
Roxadustat ist ein Hypoxie-induzierbarer-Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor (HIF-PHI). Die Aktivität von HIF-PH-Enzymen steuert die intrazellulären Konzentrationen von HIF, einem Transkriptionsfaktor, der die Expression von an der Erythropoese beteiligten Genen reguliert. Die Aktivierung des HIF-Signalwegs ist wichtig bei der adaptiven Antwort auf eine Hypoxie, um die Produktion von Erythrozyten zu erhöhen. Über die reversible Inhibition von HIF-PH stimuliert Roxadustat eine koordinierte erythropoetische Antwort, die eine Steigerung der Konzentrationen von endogenem Erythropoetin (EPO) im Plasma, die Regulation von Eisentransporterproteinen und eine Verringerung der Hepcidin-Produktion (Hepcidin ist ein Eisenregulatorprotein, das während Entzündungen bei CKD erhöht ist) zur Folge hat. Dies führt zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Eisen, einer erhöhten Hb-Produktion und einer Steigerung der Erythrozytenmasse.

Pharmakodynamische Wirkungen
Wirkungen auf QTc-Intervall und Herzfrequenz
Eine Thorough QT-Studie (TQT-Studie) an gesunden Probanden mit Roxadustat unter einer einzelnen therapeutischen Dosis von 2,75 mg/kg und einer einzelnen supratherapeutischen Dosis von 5 mg/kg (bis zu 510 mg) zeigte keine Verlängerung des QTc-Intervalls. In derselben TQT-Studie wurde eine placebokorrigierte Zunahme der Herzfrequenz um bis zu 9 bis 10 min^{-1} 8 bis 12 Stunden nach Verabreichung der Dosis von 2,75 mg/kg und 15 bis 18 min^{-1} 6 bis 12 Stunden nach Verabreichung der Dosis von 5 mg/kg festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Entwicklungsprogramm bei Anämie mit CKD
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Roxadustat wurden über mindestens 52 Wochen in einem weltweit durchgeführten Phase III-Studienprogramm untersucht, das aus 8 multizentrischen und randomisierten Studien mit nicht dialysepflichtigen (NDD)- und dialysepflichtigen (DD) CKD-Patienten mit Anämie bestand (siehe Tabelle 4).

Drei Studien mit NDD CKD-Patienten im Stadium 3-5 waren doppelblinde und placebokontrollierte Studien (ALPS 1517-CL-0608, ANDES FGCL-4592-060, OLYMPUS D5740C00001) und bei einer Studie handelte es sich um eine offene, ESA-kontrollierte Studie (DOLOMITES 1517-CL-0610) mit Darbepoetin alfa als Vergleichssubstanz. In allen NDD Studien wurden ESA unbehandelte Patienten, bei denen die Hb-Werte korrigiert und anschließend im Zielbereich von 10 bis 12 g/dl beibehalten wurden (Hb-Korrektur als Ziel), hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht.

In vier offenen, ESA-kontrollierten Studien (Kontrolle: Epoetin alfa und/oder Darbepoetin alfa) mit DD Patienten, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhielten, wurden die Wirksamkeit und Sicherheit in verschiedenen Szenarien untersucht:

- mit dem Ziel der Korrektur des Hb-Werts (HIMALAYAS FGCL-4592-063).
- mit dem Ziel der Umstellung von bisher mit ESA behandelten Patienten unter Beibehaltung des Hb-Werts im Zielbereich (PYRENEES 1517-CL-0613, SIERRAS FGCL-4592-064).
- mit dem kombinierten Ziel der Hb-Korrektur und der Umstellung von ESA (ROCKIES D5740C00002).

Die Patienten in den NDD-Studien hatten eine CKD im Stadium 3 bis 5 und erhielten keine Dialyse. Alle Patienten hatten einen durchschnittlichen Hb-Wert ≤ 10,0 g/dl, mit Ausnahme der Patienten in der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610), in der ein Durchschnittswert ≤ 10,5 g/dl erlaubt war. Die Ferritinwerte mussten bei ≥ 30 ng/ml (ALPS 1517-CL-0608, ANDES FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS D5740C00001) bzw. ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES 1517-CL-0610) liegen. Außer bei der

Studie OLYMPUS (D5740C00001), in der eine ESA-Behandlung bis 6 Wochen vor der Randomisierung erlaubt war, durften die Patienten innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung keine ESA-Behandlung erhalten haben.

Für die Studien mit DD Patienten galt hinsichtlich der Zeitdauer der Dialysepflichtigkeit Folgendes: Patienten in der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) mussten seit mehr als 4 Monaten Dialysepatienten sein („stabile DD“) und Patienten in der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063) mussten seit mindestens 2 Wochen, aber höchstens 4 Monaten Dialysepatienten sein („inzidente DD“). In die Studien SIERRAS (FGCL-4592-064) und ROCKIES (D5740C00002) wurden sowohl stabile DD Patienten (etwa 80 % bis 90 %) als auch inzidente DD Patienten (etwa 10 % bis 20 %) aufgenommen. Bei allen Patienten mussten die Ferritinwerte bei ≥ 100 ng/ml liegen. Alle Patienten mussten seit mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung intravenös oder subkutan ESA erhalten haben, mit Ausnahme der Patienten in der Studie HIMALAYAS (FGCL-4592-063), bei der Patienten ausgeschlossen waren, die innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung eine ESA-Behandlung erhalten hatten.

Bei der Behandlung mit Roxadustat wurden die Dosiervorgaben befolgt, die in Abschnitt 4.2 beschrieben werden.
Die demografischen Daten und alle Ausgangswerte waren zwischen den Roxadustat-Gruppen und den Vergleichsgruppen der einzelnen Studien vergleichbar. Das mediane Alter bei Randomisierung betrug 55 bis 69 Jahre, zwischen 16,6 % und 31,1 % waren im Altersbereich 65–74 Jahre und zwischen 6,8 % und 35 % im Altersbereich ≥ 75 Jahre. Der Anteil weiblicher Patienten lag zwischen 40,5 % und 60,7 %. Die am häufigsten vertretenen Ethnien in den Studien waren Weiße, Schwarze oder Afroamerikaner sowie Asiaten. Die häufigsten CKD-Ätiologien waren diabetische und hypertensive Nephropathie. Die medianen Hb-Werte lagen zwischen 8,60 und 10,78 g/dl. Etwa 50–60 % der NDD Patienten und 80–90 % der DD Patienten hatten zur Baseline ausreichende Eisenwerte.

Die Daten aus sieben Phase-III-Studien wurden in zwei separaten Populationen (drei NDD und vier DD) gepoolt (siehe Tabelle 4).

In den NDD-Pool wurden drei placebokontrollierte NDD-Studien (2.386 Patienten unter Roxadustat, 1.884 Patienten unter Placebo) aufgenommen. Die Daten aus der ESA-kontrollierten Phase-III-NDD-Studie DOLOMITES (1517-CL-0610, 323 Patienten unter Roxadustat und 293 Patienten unter Darbepoetin alfa) sind in den gepoolten Analysen für NDD Patienten nicht enthalten, weil diese Studie die einzige offene, aktiv-kontrollierte Studie in der NDD-Population war.

Vier ESA-kontrollierte DD-Studien (2.354 Patienten unter Roxadustat, 2.360 Patienten unter ESA [Epoetin alfa und/oder Darbepoetin alfa]) wurden in den DD-Pool aufgenommen. Innerhalb des DD-Pools wurden zwei Unterpools in Bezug auf die beiden Behandlungsszenarien unterschieden:

- Patienten in der DD-Population, die seit mehr als 2 Wochen und weniger als 4 Monaten Dialyse erhielten und als inzidente DD Patienten bezeichnet wurden (Inzidenter-DD-Pool), mit dem Behandlungsziel Hb-Korrektur.
- DD Patienten, die seit 4 oder mehr Monaten Dialyse erhielten und als stabile DD Patienten bezeichnet wurden (Stabiler-DD-Pool), mit dem Behandlungsziel Umstellung von ESA.

Tabelle 4. Übersicht über das Phase-III-Entwicklungsprogramm von Roxadustat bei Anämie mit CKD

Studien mit NDD Patienten				
	Placebokontrollierte Studien (NDD-Pool)			**ESA-Kontrolle (Darbepoetin alfa)**
Szenario	Hb-Korrektur			
Studie	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomisiert	594 (391/203)	916 (611/305)	2.760 (1.384/1.376)	616 (323/293)

(Roxadustat/ Vergleichssubstanz)				
Studien mit DD Patienten				
	ESA-kontrollierte Studien (DD-Pool) (Epoetin alfa oder Darbepoetin alfa)			
Szenario	Umstellung von ESA		Hb-Korrektur	Umstellung von ESA und Hb-Korrektur
Studie	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomisiert (Roxadustat/ Vergleichssubstanz)	834 (414/420)	740 (370/370)	1.039 (522/517)	2.101 (1.048/1.053)

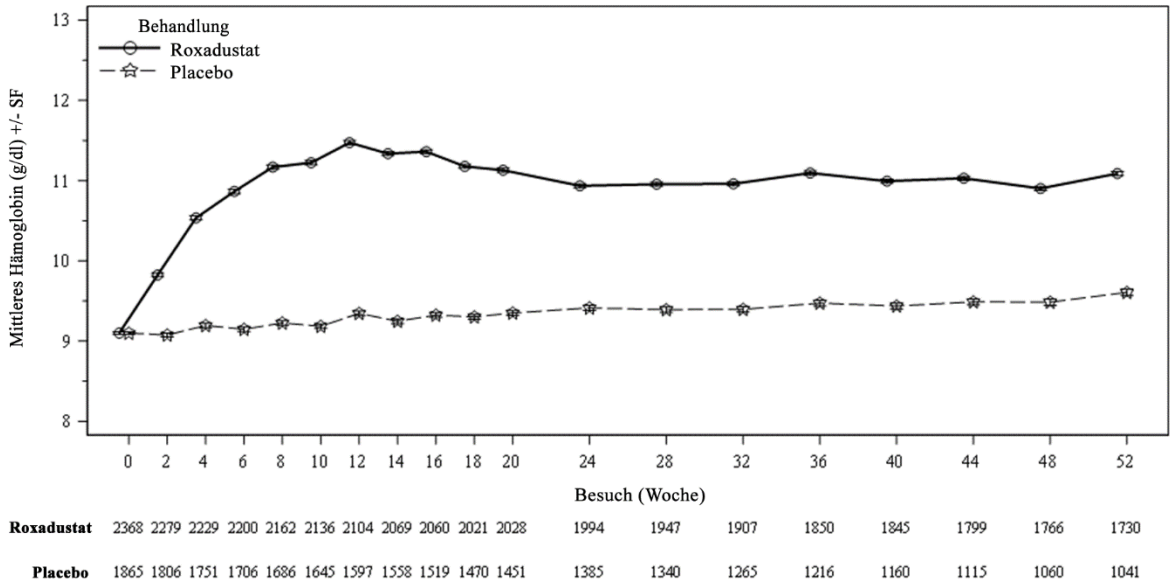
DD: dialysepflichtig, ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff, Hb: Hämoglobin, NDD: nicht dialysepflichtig

NDD CKD-Patienten

Wirksamkeitsergebnisse

Verlauf der Hb-Werte während der Behandlung
In klinischen Studien erwies sich Roxadustat als wirksam beim Erreichen und Beibehalten der Hb-Zielwerte (10–12 g/dl) bei Patienten mit CKD-Anämie, die keine Dialyse erhielten (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1. Mittlerer (SF) Hb-Wert (g/dl) im Zeitverlauf bis Woche 52 (FAS), NDD-Pool (Hb-Korrektur)



FAS: Full-Analysis-Set, Hb: Hämoglobin, NDD: nicht dialysepflichtig, SF: Standardfehler

Haupt-Wirksamkeitsendpunkte bezüglich Hb bei NDD CKD-Patienten
Bei NDD Patienten, deren Anämie mit dem Ziel einer Hb-Korrektur behandelt werden musste, war der Anteil der Patienten, die in den ersten 24 Wochen ein Hb-Ansprechen erreichten, in der Roxadustat-Gruppe höher (80,2 %) als in der Placebo-Gruppe (8,7 %). In der Roxadustat-Gruppe wurde im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Anstieg des Hb-Werts zwischen Baseline und Woche 28 bis 36 erzielt (1,91 g/dl bzw. 0,14 g/dl) und die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls

liegt über 1. In den NDD-Studien wurde ein Anstieg der Hb-Werte um mindestens 1 g/dl in einem medianen Zeitraum von 4,1 Wochen erzielt (siehe Tabelle 5).

In der offenen, ESA-kontrollierten NDD-Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) war der Anteil der Patienten, die in den ersten 24 Wochen ein Hb-Ansprechen erzielten, in der Roxadustat-Gruppe (89,5 %) im Vergleich zu Darbepoetin alfa (78 %) nicht unterlegen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Haupt-Wirksamkeitsendpunkte bezüglich Hb (NDD)

Population	**NDD CKD-Patienten**			
Szenario	**Hb-Korrektur**		**Hb-Korrektur**	
	NDD-Pool (FAS)		**DOLOMITES (PPS)** 1517-CL-0610	
Endpunkt/ Parameter	**Roxadustat n = 2.368**	**Placebo n = 1.865**	**Roxadustat n = 286**	**Darbepoetin alfa n = 273**
Anteil der Patienten, die ein Hb-Ansprechen erzielten[1]				
Responder, n (%) [95 %-KI]	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]
Unterschiede der Prozentanteile [95 %-KI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Odds Ratio [95 %-KI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
P-Wert	< 0,0001		n. d.	
Veränderung des Hb-Werts gegenüber Baseline (g/dl)[2]				
Mittelwert (SA) bei Baseline	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Mittelwert (SA) VGB	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
LS-Mittelwert	1,91	0,14	1,85	1,84
LS-Mittelwert der Differenz [95 %-KI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
P-Wert	< 0,0001		0,844	

VGB: Veränderung gegenüber Baseline, KI: Konfidenzintervall, CKD: chronische Nierenerkrankung, FAS: Full-Analysis-Set, Hb: Hämoglobin, LS: kleinste Quadrate (least squares), n. d.: nicht durchgeführt, NDD: nicht dialysepflichtig, PPS: Per-Protocol-Set, SA: Standardabweichung

[1] Hb-Ansprechen innerhalb der ersten 24 Wochen.

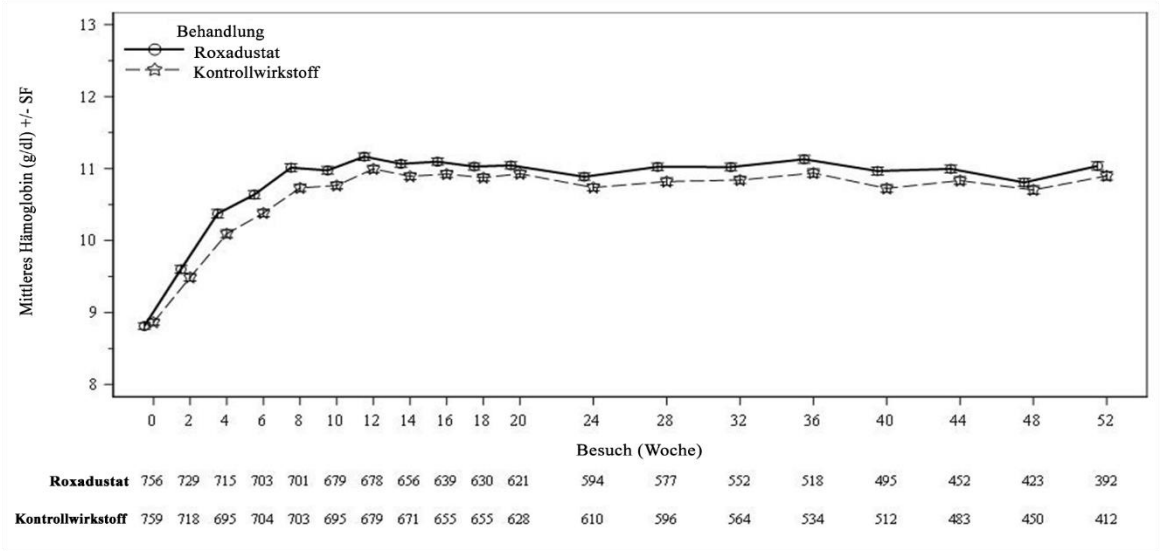
[2] Veränderung des Hb-Werts in den Wochen 28 bis 36 gegenüber Baseline.

DD CKD-Patienten

Verlauf der Hb-Werte während der Behandlung

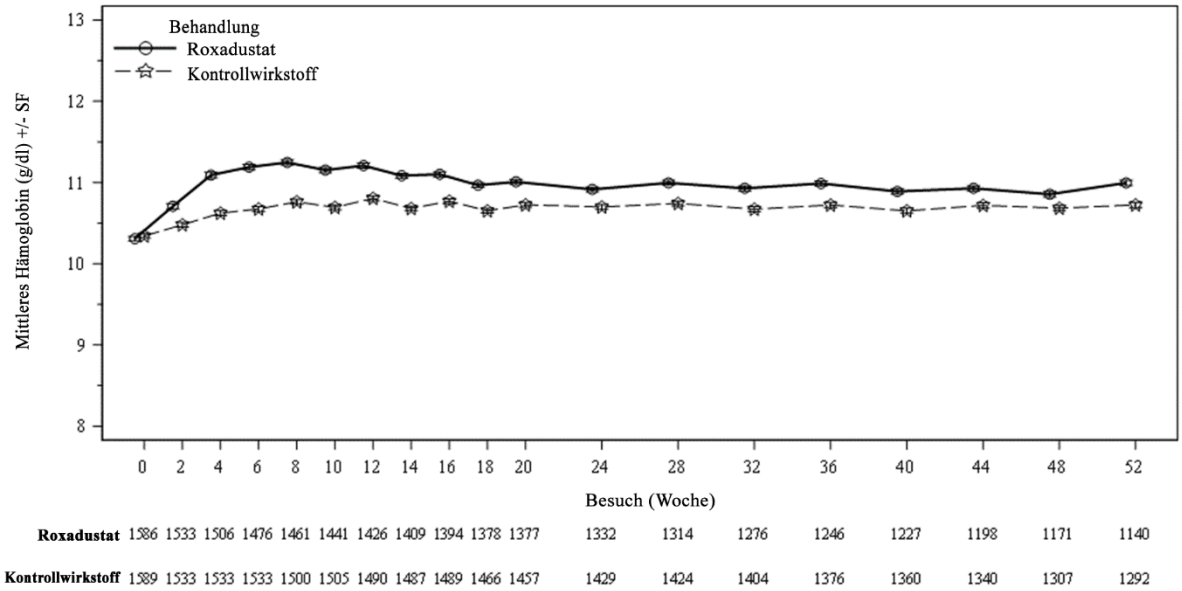
In klinischen Studien erwies sich Roxadustat als wirksam beim Erreichen und Beibehalten der Hb-Zielwerte (10–12 g/dl) bei CKD-Patienten, die mit einer Dialyse behandelt wurden, unabhängig von der vorangegangenen ESA-Behandlung (siehe Abbildungen 2 und 3).

Abbildung 2. Mittlerer (SF) Hb-Wert bis Woche 52 (FAS), ID-DD-Unterpool (Hb-Korrektur)



DD: dialysepflichtig, FAS: Full-Analysis-Set, Hb: Hämoglobin, ID: inzident, SF: Standardfehler

Abbildung 3. Mittlerer (SF) Hb-Wert (g/dl) im Zeitverlauf bis Woche 52 (FAS), Stabiler-DD-Unterpool (Umstellung von ESA)



DD: dialysepflichtig, ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff, FAS: Full-Analysis-Set, Hb: Hämoglobin, SF: Standardfehler

Haupt-Wirksamkeitsendpunkte bezüglich Hb bei DD CKD-Patienten
Bei DD Patienten, die eine Anämiebehandlung zur Hb-Korrektur benötigten, und bei Patienten, die von einer vorangehenden ESA-Behandlung umgestellt wurden, ergab sich eine Zunahme der Hb-Werte zwischen der Baseline und Woche 28 bis 36 in der Roxadustat-Gruppe; die Zunahme war vergleichbar mit den Ergebnissen der ESA-Gruppe, und lag oberhalb der vorab spezifizierten Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,75 g/dl. Der Anteil der Patienten, die in den ersten 24 Wochen ein Hb-Ansprechen erreichten, war in der Roxadustat-Gruppe und der ESA-Gruppe ähnlich (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Haupt-Wirksamkeitsendpunkte bezüglich Hb (DD)

Population	**DD Patienten**			
Szenario	**Hb-Korrektur**		**Umstellung von ESA**	
Endpunkt/ Parameter	**Inzidenter-DD-Pool (FAS/PPS)**		**Stabiler-DD-Pool (PPS)**	
	Roxadustat n = 756	**ESA n = 759**	**Roxadustat n = 1.379**	**ESA n = 1.417**
Veränderung des Hb-Werts gegenüber Baseline (g/dl)				
Mittelwert (SA) bei Baseline	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Mittelwert (SA) VGB	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
LS-Mittelwert	2,17	1,89	0,58	0,28
LS-Mittelwert der Differenz [95 %-KI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
P-Wert	0,0013		< 0,0001	
Anteil der Patienten, die ein Hb-Ansprechen erzielten[1,2]				
Responder, n (%) [95 %-KI]	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]
Unterschiede der Prozentanteile [95 %-KI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Odds Ratio [95 %-KI]	n. d.		n. d.	
P-Wert	n. d.		n. d.	

VGB: Veränderung gegenüber Baseline, KI: Konfidenzintervall, CKD: chronische Nierenerkrankung, DD: dialysepflichtig, ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff, FAS: Full-Analysis-Set, Hb: Hämoglobin, ID: inzident, LS: kleinste Quadrate (least squares), n. d.: nicht durchgeführt, PPS: Per-Protocol-Set, SA: Standardabweichung

[1]Hb innerhalb des Zielbereichs von 10,0 bis 12,0 g/dl während Woche 28 bis 36 ohne Erhalt einer Rescue-Therapie während und 6 Wochen vor diesem 8-wöchigen Auswertungszeitraum.

[2] Daten im Inzident-DD-Pool wurden nur für die Wochen 28 bis 52 ausgewertet.

Rescue-Therapie, RBC-Transfusion und intravenöse Eisengabe

Die Wirkungen der Therapie mit Roxadustat auf Rescue-Therapie, RBC-Transfusion und intravenöse Eisengabe werden in Tabelle 7 (NDD) und Tabelle 8 (DD) dargestellt. In klinischen Studien senkte Roxadustat die Konzentrationen von Hepcidin (ein Regulator im Eisenstoffwechsel) und Ferritin und erhöhte die Eisenkonzentrationen im Serum bei gleichbleibender Transferrinsättigung. Alle diese Werte wurden im Verlauf der Zeit ermittelt und dienten der Bestimmung des Eisenstatus.

Low-density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin

Die Wirkungen der Therapie mit Roxadustat auf das LDL-Cholesterin werden in Tabelle 7 und 8 dargestellt. Bei den mit Roxadustat behandelten Patienten ergab sich im Vergleich zu den mit Placebo oder ESA behandelten Patienten eine Reduktion der mittleren LDL- und High-density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterinwerte. Die Wirkung auf das LDL-Cholesterin war stärker ausgeprägt und führte zu

einer Reduktion des LDL/HDL-Quotienten. Diese Beobachtung war unabhängig von der Anwendung von Statinen.

Tabelle 7. Andere Wirksamkeitsendpunkte: Anwendung von Rescue-Therapie, monatliche intravenöse Eisengabe sowie Veränderung des LDL-Cholesterins gegenüber Baseline (NDD)

Population	**NDD CKD-Patienten**			
Intervention	**Korrektur**		**Korrektur**	
	NDD-Pool (FAS)		**DOLOMITES (1517-CL-0610)**	
Endpunkt/Parameter	**Roxadustat n = 2.368**	**Placebo n = 1.865**	**Roxadustat n = 322**	**Darbepoetin alfa n = 292**
Anzahl Patienten mit Rescue-Therapie, n (%)[1]	211 (8,9)	580 (31,1)	n. d.	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
Eisen i.v.	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Hazard Ratio	0,19		n. d.	
95 %-KI	0,16; 0,23			
P-Wert	< 0,0001			
Anzahl Patienten mit Eisen i.v., n (%)[2]	n. d.		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Hazard Ratio			0,45	
95 %-KI			0,26; 0,78	
P-Wert			0,004	
Änderung des LDL-Cholesterins (mmol/l) zwischen der Baseline und Woche 12 bis 28[3]				

Population	**NDD CKD-Patienten**			
Intervention	**Korrektur**		**Korrektur**	
	NDD-Pool (FAS)		**DOLOMITES (1517-CL-0610)**	
Endpunkt/Parameter	**Roxadustat n = 2.368**	**Placebo n = 1.865**	**Roxadustat n = 322**	**Darbepoetin alfa n = 292**
Analyse mittels ANCOVA				
LS-Mittelwert	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95 %-KI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
LS-Mittelwert der Differenz (R-Vergleichssubstanz)	-0,513		-0,403	
95 %-KI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
P-Wert	< 0,0001		< 0,001	

Die für den NDD-Pool angegebenen p-Werte sind nominelle p-Werte.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, KI: Konfidenzintervall, ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff, FAS: Full-Analysis-Set, IR: Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre at risk), i.v.: intravenös, LDL: Low-density-Lipoprotein, LS: kleinste Quadrate (least squares), n. d.: nicht durchgeführt, NDD: nicht dialysepflichtig, R: Roxadustat, RBC: Erythrozyten
[1] Zur Anwendung von Rescue-Therapie wurde der NDD-Pool bis Woche 52 analysiert.
[2] Während Woche 1–36.
[3]Die Änderung des LDL-Cholesterins gegenüber Baseline wurde in der Studie OLYMPUS (D5740C00001) nur bis Woche 24 beurteilt.

Tabelle 8. Andere Wirksamkeitsendpunkte: Anwendung von Rescue-Therapie, monatliche intravenöse Eisengabe sowie Veränderung des LDL-Cholesterins gegenüber Baseline (DD)

Population	**DD CKD-Patienten**			
Intervention	**Korrektur**		**Umstellung**	
	Inzidenter-DD-Pool (FAS)		**Stabiler-DD-Pool (FAS)**	
Endpunkt/ Parameter	**Roxadustat n = 756**	**ESA n = 759**	**Roxadustat n = 1.586**	**ESA n = 1.589**
Mittlere monatliche i.v. Eisengabe über die Wochen 28–52 (mg)[1]				
N	606	621	1.414	1.486
Mittelwert (SA)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Änderung des LDL-Cholesterins (mmol/l) zwischen der Baseline und Woche 12 bis 28				
Analyse mittels ANCOVA				
LS-Mittelwert	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95 %-KI	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
LS-Mittelwert der Differenz (R-Vergleichssubstanz)	-0,453		-0,373	
95 %-KI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
P-Wert	< 0,0001		< 0,0001	

Population	**DD CKD-Patienten**			
Intervention	**Korrektur**		**Umstellung**	
	Inzidenter-DD-Pool (FAS)		**Stabiler-DD-Pool (FAS)**	
Endpunkt/ Parameter	**Roxadustat n = 756**	**ESA n = 759**	**Roxadustat n = 1.586**	**ESA n = 1.589**

Die für den inzidenten-DD-Pool und stabilen-DD-Pool angegebenen p-Werte sind nominelle p-Werte.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, KI: Konfidenzintervall, CKD: chronische Nierenerkrankung, DD: dialysepflichtig, ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff, FAS: Full-Analysis-Set, ID: inzident, i.v.: intravenös, LDL: Low-density-Lipoprotein, LS: kleinste Quadrate (least squares), R: Roxadustat.
[1] Der Zeitraum für die Studie PYRENEES (1517-CL-0613) ging bis zu Woche 36 und der Zeitraum für die Studie ROCKIES (D5740C0002) ging von Woche 36 bis zum Studienende.

In der Dialysestudie SIERRAS (FGCL-4592-064) erhielt ein signifikant niedrigerer Anteil der Patienten in der Roxadustat-Gruppe während der Behandlung eine RBC-Transfusion im Vergleich zu der EPO-alfa-Gruppe (12,5 % gegenüber 21,1 %); die numerische Verringerung war in der Studie ROCKIES (D5740C00002) nicht statistisch signifikant (9,8 % gegenüber 13,2 %).

Patientenberichtete Endpunkte (Patient reported Outcome, PRO), bei Patienten die keine Dialyse erhielten
In der Studie DOLOMITES (1517-CL-0610) ergab die Bewertung mittels SF-36 PF und SF-36 VT eine Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber Darbepoetin.

Patientenberichtete Endpunkte (Patient reported Outcome, PRO), bei Patienten die Dialyse erhielten
In der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) ergaben die Änderungen der Scores in SF-36 PF und SF-36 VT zwischen der Baseline und den Wochen 12 bis 28 eine Nichtunterlegenheit von Roxadustat gegenüber ESA.

Klinische Sicherheit
Metaanalyse gepoolter, unabhängig beurteilter kardiovaskulärer Ereignisse
Eine Metaanalyse unabhängig beurteilter schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE, eine Kombination aus Gesamtmortalität [ACM, all-cause mortality], Myokardinfarkt, Schlaganfall) und MACE+ (eine Kombination aus ACM, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Krankenhausaufenthalt aufgrund entweder instabiler Angina pectoris oder kongestiven Herzversagens) aus dem Phase-III-Studienprogramm wurde an 8.984 Patienten durchgeführt.

Die Ergebnisse für MACE, MACE+ und ACM werden für drei Datensätze unter Verwendung des gepoolten Hazard Ratios (HR) und dessen 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Bei den drei Datensätzen handelt es sich um folgende:

- Ein gepoolter Datensatz aus placebokontrollierten Hb-Korrekturstudien mit NDD-Patienten [beinhaltet Patientendaten aus den Studien OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) und ALPS (1517-CL-0608), siehe Tabelle 4]
- Ein gepoolter Datensatz aus ESA-kontrollierten Hb-Korrekturstudien mit NDD- und ID-DD-Patienten [beinhaltet Patientendaten aus den Studien DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) sowie die Daten der ID-DD-Patienten aus den Studien SIERRAS (FGCL-4592-064) und ROCKIES (D5740C00002), siehe Tabelle 4]
- Ein gepoolter Datensatz aus ESA-kontrollierten ESA-Umstellungsstudien mit stabilen DD-Patienten [beinhaltet Patientendaten aus der Studie PYRENEES (1517-CL-0613) und die Daten der stabilen DD-Patienten aus den Studien ROCKIES (D5740C00002) und SIERRAS (FGCL-4592-064), siehe Tabelle 4]

MACE, MACE+ und ACM in der Untergruppe der nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten in placebokontrollierten Hb-Korrekturstudien
Bei NDD Patienten umfassten die On-Treatment-Analysen für MACE, MACE+ und ACM alle Daten vom Beginn der Studienbehandlung bis 28 Tage nach Ende der Behandlung. Für die On-Treatment-Analysen wurde ein Cox-Modell verwendet, das invers gemäß der Wahrscheinlichkeit der Zensierung gewichtet ist (IPCW-Methode), mit dem Ziel Differenzen der Nachbeobachtungszeiträume zwischen Roxadustat und Placebo zu korrigieren, einschließlich identifizierter Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko und vorzeitigem Abbruch beitragen, insbesondere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate,* eGFR) -Determinanten und Hb zur Baseline und im Zeitverlauf. Ob bei diesem Modell eine Restverzerrung bestehen bleibt, ist unsicher. Die Hazard Ratios für die On-Treatment-Analysen betrugen 1,26; 1,17 bzw. 1,16 (siehe Tabelle 9). Die ITT-Analysen umfassten alle Daten vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Ende der Sicherheitsnachbeobachtung. Die ITT-Analyse wurde mit aufgenommen, um ein Ungleichgewicht der Risikoverteilung zugunsten von Placebo in der On-Treatment-Analyse zu verdeutlichen, jedoch zeigen ITT-Analysen im Allgemeinen eine Abschwächung der Wirkung des Prüfpräparats; zudem kann eine Verzerrung bei diesen ITT-Analysen nicht vollständig ausgeschlossen werden, insbesondere da die ESA-Rescue-Therapie erst nach Ende der Studienbehandlung eingeführt wurde. Die HRs lagen bei 1,10; 1,07 bzw. 1,08 und die Obergrenzen der 95 %-KI bei 1,27; 1,21 bzw. 1,26.

Tabelle 9. Kardiovaskuläre Sicherheit und Mortalität auf der Grundlage der gepoolten NDD-Daten der placebokontrollierten Hb-Korrekturstudien

	MACE		**MACE+**		**ACM**	
	Roxadustat n = 2.386	**Placebo n = 1.884**	**Roxadustat n = 2.386**	**Placebo n = 1.884**	**Roxadustat n = 2.386**	**Placebo n = 1.884**
On-Treatment						
Anzahl der Patienten mit Ereignissen (%)	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 %-KI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	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 %-KI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: Gesamtmortalität (all-cause mortality), ACM ist in MACE/MACE+ enthalten, KI: Konfidenzintervall, FAIR: Follow-up-bereinigte Inzidenzrate (Anzahl Patienten mit Ereignis/100 Patientenjahre), HR: Hazard Ratio, ITT: Intent-to-Treat, MACE: gravierendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall), MACE+: gravierendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis einschließlich Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris und/oder kongestiven Herzversagens.

MACE, MACE+ und ACM auf Grundlage des Datensatzes der nicht dialysepflichtigen und inzidenten dialysepflichtigen CKD-Patienten aus ESA-kontrollierten Hb-Korrekturstudien
Unter den NDD- und ID-DD-Patienten in Hb-Korrekturstudien waren die Patientencharakteristika zur Baseline sowie die Raten der Behandlungsabbrüche zwischen den gepoolten Roxadustat-Patienten und den gepoolten ESA-Patienten vergleichbar. Die Analyse für MACE, MACE+ und ACM ergab in der On-Treatment-Population Hazard Ratios von 0,79; 0,78 bzw. 0,78, wobei die oberen Grenzen der 95 %-KI bei 1,02; 0,98 bzw. 1,05 lagen (siehe Tabelle 10). Auf Basis der On-Treatment-Analysen, ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Sicherheits- oder Mortalitätsrisiko mit Roxadustat im Vergleich zu ESA bei CKD-Patienten, die eine Hb-Korrektur benötigen.

Tabelle 10. Kardiovaskuläre Sicherheit und Mortalität auf der Grundlage der gepoolten Daten der ESA-kontrollierten Hb-Korrekturstudien

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1.083	**ESA n = 1.059**	**Roxadustat n = 1.083**	**ESA n = 1.059**	**Roxadustat n = 1.083**	**ESA n = 1.059**
On-Treatment						
Anzahl der Patienten mit Ereignissen (%)	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 %-KI)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: Gesamtmortalität (all-cause mortality), ACM ist in MACE/MACE+ enthalten, KI: Konfidenzintervall, ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff, HR: Hazard Ratio, IR: Inzidenzrate (Anzahl an Patienten mit Ereignis/100 Patientenjahre), MACE: gravierendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall), MACE+: gravierendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis einschließlich Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris und/oder kongestiven Herzversagens.

MACE, MACE+ and ACM auf Grundlage des Datensatzes der stabilen dialysepflichtigen CKD-Patienten aus ESA-kontrollierten ESA-Umstellungsstudien

Bei stabilen DD-Patienten, deren Behandlung von einem ESA umgestellt wurde, ergab die Analyse von MACE, MACE+ und ACM in der On-Treatment-Population Hazard Ratios von 1,18; 1,03 bzw. 1,23, wobei die oberen Grenzen des 95 %-KI für die Hazard Ratios bei 1,38; 1,19 bzw. 1,49 lagen (siehe Tabelle 11). Die Ergebnisse in Tabelle 11 sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da die auf Roxadustat allokierten Patienten zu Beginn der Studie von ESA umgestellt wurden und die Auswirkungen eines inhärenten Risikos bei der Umstellung auf eine neue Behandlung gegenüber dem Beibehalten der alten Behandlung bei einem stabilen Hb die beobachteten Ergebnisse verzerren und folglich ein Vergleich der Behandlungseffekte nicht zuverlässig erfolgen kann.

Tabelle 11. Kardiovaskuläre Sicherheit und Mortalität auf der Grundlage der gepoolten Daten der stabilen DD Patienten in ESA-kontrollierten ESA-Umstellungsstudien

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1.594	**ESA n = 1.594**	**Roxadustat n = 1.594**	**ESA n = 1.594**	**Roxadustat n = 1.594**	**ESA n = 1.594**
On-Treatment						
Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	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 %-KI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: Gesamtmortalität (all-cause mortality), ACM ist in MACE/MACE+ enthalten, KI: Konfidenzintervall, ESA: Erythropoese-stimulierender Wirkstoff, HR: Hazard Ratio, IR: Inzidenzrate (Anzahl Patienten mit Ereignis/100 Patientenjahre), MACE: gravierendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall), MACE+: gravierendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis einschließlich Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris und/oder kongestiven Herzversagens.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmaexposition von Roxadustat (Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve über die Zeit [AUC] sowie die maximalen Plasmakonzentrationen [C_{max}]) sind innerhalb des empfohlenen therapeutischen Dosisbereichs dosisproportional. Bei einem dreimal wöchentlichen Dosierschema wird ein Fließgleichgewicht (Steady-State) von Roxadustat im Plasma innerhalb einer Woche

(3 Dosen) mit minimaler Akkumulation erreicht. Die Pharmakokinetik von Roxadustat ändert sich mit der Zeit nicht.

Resorption
Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden auf nüchternen Magen in der Regel 2 Stunden nach der Verabreichung erreicht.
Die Einnahme von Roxadustat zusammen mit Nahrung verringerte die C_{max} um 25 %, veränderte jedoch nicht die AUC im Vergleich zum nüchternen Zustand. Roxadustat kann daher mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung
Roxadustat bindet stark an menschliche Plasmaproteine (etwa 99 %), überwiegend an Albumin. Das Blut-Plasma-Verhältnis von Roxadustat beträgt 0,6. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 24 l.

Biotransformation
Nach *in-vitro*-Daten ist Roxadustat ein Substrat für die Enzyme CYP2C8 und UGT1A9 sowie von BCRP, OATP1B1, OAT1 und OAT3. Roxadustat ist kein Substrat von OATP1B3 oder P-gp. Roxadustat wird hauptsächlich zu Hydroxy-Roxadustat und Roxadustat-*O*-Glucuronid verstoffwechselt. Unverändertes Roxadustat war der überwiegende zirkulierende Bestandteil im menschlichen Plasma; kein nachweisbarer Metabolit im menschlichen Plasma machte mehr als 10 % der gesamten Wirkstoffexposition aus und es wurden keine humanspezifischen Metaboliten beobachtet.

Elimination
Die mittlere effektive Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Roxadustat beträgt bei Patienten mit CKD etwa 15 Stunden.
Die apparente Gesamtkörper-Clearance (CL/F) von Roxadustat beträgt 1,1 l/h bei Patienten mit CKD, die keine Dialyse erhalten, und 1,4 l/h bei Patienten mit CKD, die Dialyse erhalten. Roxadustat und seine Metaboliten werden durch Hämodialyse nicht wesentlich eliminiert.
Bei oraler Verabreichung von radiomarkiertem Roxadustat an gesunden Probanden konnte durchschnittlich 96% Radioaktivität nachgewiesen werden (50 % im Stuhl, 46 % im Urin). Im Stuhl war 28 % der ausgeschiedenen Dosis unverändertes Roxadustat. Im Urin fanden sich weniger als 2 % der Dosis an unverändertem Roxadustat.

Spezielle Patientengruppen
Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Ethnie
Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Roxadustat hinsichtlich des Alters (≥ 18), Geschlechts oder Körpergewichts oder der ethnischen Herkunft sowie der Nierenfunktion (eGFR) oder des Dialysestatus bei erwachsenen Patienten mit CKD-bedingter Anämie festgestellt.

Hämodialyse
Bei dialysepflichtigen CKD-Patienten wurden keine ausgeprägten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameterwerte bei Verabreichung von Roxadustat 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach der Hämodialyse beobachtet. Dialyse ist in der Gesamtclearance von Roxadustat ein vernachlässigbarer Eliminationsweg.

Leberfunktionsstörung
Nach einer einzelnen Dosis von 100 mg Roxadustat war bei Probanden mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B) und normaler Nierenfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Leber- und Nierenfunktion die mittlere AUC von Roxadustat um 23 % höher und die mittlere C_{max} um 16 % niedriger. Probanden mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung

(Child-Pugh-Stadium B) und normaler Nierenfunktion wiesen im Vergleich zu gesunden Probanden eine Zunahme der AUC_{inf} (+70 %) von ungebundenem Roxadustat auf.
Bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) wurde die Pharmakokinetik von Roxadustat nicht untersucht.

Arzneimittelwechselwirkungen
Gemäß den *in-vitro*-Daten ist Roxadustat ein Inhibitor von CYP2C8, BCRP, OATP1B1 und OAT3 (siehe Abschnitt 4.5). Die Pharmakokinetik von Rosiglitazon (moderat empfindliches CYP2C8-Substrat) wurde durch die gleichzeitige Verabreichung von Roxadustat nicht beeinträchtigt. Roxadustat kann ein Inhibitor der intestinalen, nicht aber der hepatischen UGT1A1 sein und zeigte bei klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibition anderer CYP verstoffwechselnder Enzyme oder Transporter und keine Induktion von CYP-Enzymen. Die orale Gabe von Aktivkohle oder Omeprazol hat keine klinisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Roxadustat. Clopidogrel hat keine Wirkung auf die Exposition von Roxadustat bei Patienten mit CKD.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe
In der 26-wöchigen Studie mit intermittierender wiederholter Gabe an Sprague-Dawley-Ratten oder Fisher-Ratten führten Roxadustat-Dosen, die etwa das 4- bis 6-fache der Gesamt-AUC hervorriefen, die bei der für Menschen empfohlenen Maximaldosis (MRHD) erzielt wird, zu histopathologischen Befunden wie Valvulopathien der Aortenklappe und atrioventrikulären Klappen. Diese Befunde ergaben sich sowohl bei Tieren, die bis zur Sektion überlebt hatten, als auch bei solchen, die in moribundem Zustand früh getötet wurden. Die Befunde waren außerdem nicht vollständig reversibel, da sie auch bei Tieren am Ende einer 30-tägigen Erholungsphase beobachtet wurden.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an gesunden Tieren wurde eine überschießende pharmakologische Wirkung mit der Folge einer exzessiven Erythropoese beobachtet.

Hämatologische Veränderungen wie beispielsweise verminderte zirkulierende Thrombozyten sowie erhöhte aktivierte partielle Thromboplastinzeit und Prothrombinzeit wurden bei Ratten ab dem etwa 2-fachen der Gesamt-AUC der MRHD beobachtet. Thromben wurden beobachtet im Knochenmark (systemische Expositionen bei Ratten in Höhe des etwa 7-fachen der Gesamt-AUC der MRHD), den Nieren (systemische Expositionen bei Ratten in Höhe des etwa 5- bis 6-fachen der Gesamt-AUC der MRHD), der Lunge (systemische Expositionen bei Ratten und Javaneraffen in Höhe des etwa 8- bzw. 2-fachen der Gesamt-AUC der MRHD) und im Herzen (systemische Expositionen bei Ratten in Höhe des etwa 4- bis 6-fachen der Gesamt-AUC der MRHD).

Gehirnsicherheit
In der 26-wöchigen Studie mit intermittierender wiederholter Gabe an Sprague-Dawley-Ratten wies ein Tier beim etwa 6-fachen der Gesamt-AUC der MRHD einen histologischen Befund einer Gehirnnekrose und Gliose auf. Bei Fisher-Ratten, die über denselben Zeitraum behandelt wurden, wurden bei insgesamt vier Tieren bei etwa dem 3- bis 5-fachen der Gesamt-AUC der MRHD Gehirn-/Hippocampus-Nekrosen beobachtet.

Bei Javaneraffen, die 22 oder 52 Wochen lang intermittierend Roxadustat erhielten, wurden bei systemischen Expositionen bis zu etwa dem 2-fachen der Gesamt-AUC der MRHD keine ähnlichen Befunde beobachtet.

Karzinogenität und Mutagenität
Roxadustat war *in vitro* im Ames-Mutagenitätstest, *in vitro* im Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten des peripheren Bluts sowie *in vivo* im Mikrokerntest an Mäusen beim 40-fachen der MRHD auf Basis einer Humanäquivalenzdosis negativ.

In den Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten erhielten die Tiere Roxadustat in dem klinischen, dreimal wöchentlichen Dosierschema. Aufgrund der schnellen Clearance von Roxadustat bei

Nagetieren waren die systemischen Expositionen nicht über den gesamten Verabreichungszeitraum gleich hoch. Mögliche karzinogene Off-Target-Wirkungen werden daher möglicherweise unterschätzt.

In der 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Mäusen wurden bei den Gruppen mit niedriger Dosis und hoher Dosis signifikante Zunahmen bei der Inzidenz bronchoalveolärer Lungenkarzinome beobachtet (systemische Expositionen in Höhe des etwa 1-fachen bzw. 3-fachen der Gesamt-AUC der MRHD). Bei weiblichen Tieren kam es in der Hochdosisgruppe (systemische Expositionen in Höhe des etwa 3-fachen der Gesamt-AUC der MRHD) zu einer signifikanten Zunahme von Fibrosarkomen der Subkutis.

In der 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten wurde bei der mittleren Dosisstufe (systemische Expositionen unterhalb des 1-fachen der Gesamt-AUC der MRHD) eine signifikante Zunahme der Inzidenz von Adenomen der Brustdrüse beobachtet. Die Befunde waren jedoch nicht dosisabhängig, und die Inzidenz dieses Tumortyps war bei der höchsten getesteten Dosisstufe (systemische Exposition in Höhe des etwa 2-fachen der Gesamt-AUC der MRHD) niedriger und wurde daher nicht als prüfsubstanzbezogen eingestuft.

In den klinischen Studien wurden keine Befunde beobachtet, die denen aus den Karzinogenitätsstudien mit Mäusen und Ratten ähnelten.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
Roxadustat hatte bei Expositionen in Höhe des etwa 4-fachen der Humanexposition der MRHD keine Wirkung auf das Fortpflanzungsverhalten und die Fertilität der behandelten männlichen oder weiblichen Ratten. Beim NOAEL traten jedoch bei männlichen Ratten Gewichtsverringerungen der Nebenhoden und der Samenblasen (mit Flüssigkeit) ohne Auswirkung auf die männliche Fertilität auf. Der NOEL für Befunde im Zusammenhang mit den männlichen Geschlechtsorganen betrug das 1,6-fache der MRHD. Bei weiblichen Ratten nahm bei dieser Dosisstufe die Anzahl nicht lebensfähiger Embryonen und von Postimplantationsverlusten im Vergleich zu Kontrolltieren zu.

Ergebnisse der Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben ein reduziertes durchschnittliches Körpergewicht bei den Föten oder Jungtieren, eine durchschnittliche Gewichtszunahme der Plazenta, Aborte und Sterblichkeit der Jungtiere.

Bei trächtigen Sprague-Dawley-Ratten, die ab der Einnistung bis zum Verschluss des harten Gaumens (Gestationstage 7–17) täglich Roxadustat erhielten, kam es zu einem verminderten fetalen Körpergewicht und vermehrten Skelettveränderungen bei etwa dem 6-fachen der Gesamt-AUC der MRHD. Roxadustat hatte keine Wirkung auf das fetale Überleben nach der Einnistung.

Trächtige Neuseeländer-Kaninchen erhielten vom Gestationstag 7 bis zum Gestationstag 19 täglich Roxadustat, gefolgt von einem Kaiserschnitt an Gestationstag 29. Bei Verabreichung von Roxadustat in systemischen Expositionen bis zum etwa 3-fachen der Gesamt-AUC der MRHD ergaben sich keine embryofetalen Befunde. Es kam jedoch bei einem Tier beim etwa 1-fachen der Gesamt-AUC der MRHD und bei zwei Tieren beim etwa 3-fachen der Gesamt-AUC der MRHD zu Aborten, wobei die Muttertiere einen untergewichtigen Zustand aufwiesen.

In der perinatalen/postnatalen Entwicklungsstudie an Sprague-Dawley-Ratten erhielten trächtige Weibchen vom 7. Gestationstag bis zum 20. Laktationstag täglich Roxadustat. Während der Säugezeit wiesen die Jungtiere von Muttertieren, die das etwa 2-fache der gesamten C_{max} der MRHD erhielten, eine hohe Mortalität vor dem Absetzen auf und wurden nach dem Absetzen getötet. Jungtiere von Muttertieren, die Roxadustat in Dosen erhielten, die zu systemischen Expositionen in Höhe des etwa 3-fachen der Humanexposition der MRHD führten, wiesen ein signifikant geringeres 21-Tages-Überleben nach der Geburt (Laktationsindex) auf als Jungtiere von Kontrollwürfen.

In einer Cross-Fostering-Studie wurden die deutlichsten Wirkungen auf die Lebensfähigkeit von jungen Ratten bei denjenigen Jungtieren beobachtet, die nur eine postnatale Exposition gegenüber Roxadustat hatten, und die Lebensfähigkeit von Jungtieren, die *in utero* gegenüber Roxadustat exponiert waren, war geringer als die von Jungtieren ohne Exposition.

In der Cross-Fostering-Studie wurden Jungtiere von nicht exponierten Ratten anschließend von solchen Muttertieren gesäugt, die mit Roxadustat behandelt wurden (Humanäquivalenzdosis des ungefähr 2-Fachen der MRHD). Die fremdgesäugten Jungtiere wiesen Roxadustat im Plasma auf, was darauf schließen lässt, dass das Arzneimittel in die Milch übergeht. In der Milch dieser Muttertiere wurde Roxadustat nachgewiesen. Die Jungtiere, die mit der Roxadustat-haltigen Milch gesäugt wurden, zeigten eine geringere Überlebensrate (85,1 %) als die Jungtiere von unbehandelten Ratten, die von ebenfalls unbehandelten Muttertieren fremdgesäugt wurden (Überlebensrate 98,5 %). Das mittlere Körpergewicht der überlebenden Jungtiere mit Roxadustat-Exposition über die Milch war ebenfalls geringer als das der Kontrolltiere (ohne *in-utero*-Exposition und ohne Exposition über die Milch).

Kardiovaskuläre Sicherheit
Eine pharmakologische Studie zur kardiovaskulären Sicherheit an Affen ergab Erhöhungen der Herzfrequenz nach einer einzelnen Verabreichung von 100 mg/kg Roxadustat. Effekte auf den hERG oder das EKG gab es nicht. Zusätzliche pharmakologische Studien zur Sicherheit an Ratten haben ergeben, dass Roxadustat ab ungefähr dem 6-fachen der Exposition der MRHD zu einer Verringerung des peripheren Gesamtwiderstands, gefolgt von einem reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz, führt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460 (i))
Croscarmellose-Natrium (E468)
Povidon K 29-32 (E1201)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Talkum (E553b)
Macrogol 3350 (E1521)
Allurarot-Aluminium-Komplex (E129)
Titandioxid (E171)
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E322)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte PVC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackung in Umkartons.
Packungsgrößen: 12 x 1 und 36 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

12 x 1 Filmtabletten
EU/1/21/1574/001 – 005

36 x 1 Filmtabletten
EU/1/21/1574/006 – 010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 20 mg Filmtabletten
Roxadustat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Roxadustat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen und Allurarot-Aluminium-Komplex (E129).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

12 x 1 Filmtabletten
36 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder zerkleinern.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1574/001 12 Filmtabletten
EU/1/21/1574/006 36 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Evrenzo 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 20 mg Tabletten
Roxadustat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Astellas

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 50 mg Filmtabletten
Roxadustat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Roxadustat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen und Allurarot-Aluminium-Komplex (E129).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

12 x 1 Filmtabletten
36 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder zerkleinern.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1574/002 12 Filmtabletten
EU/1/21/1574/007 36 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Evrenzo 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 50 mg Tabletten
Roxadustat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Astellas

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 70 mg Filmtabletten
Roxadustat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 70 mg Roxadustat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen und Allurarot-Aluminium-Komplex (E129).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

12 x 1 Filmtabletten
36 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder zerkleinern.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1574/003 12 Filmtabletten
EU/1/21/1574/008 36 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Evrenzo 70 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 70 mg Tabletten
Roxadustat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Astellas

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 100 mg Filmtabletten
Roxadustat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Roxadustat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen und Allurarot-Aluminium-Komplex (E129).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

12 x 1 Filmtabletten
36 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder zerkleinern.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1574/004 12 Filmtabletten
EU/1/21/1574/009 36 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Evrenzo 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 100 mg Tabletten
Roxadustat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Astellas

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 150 mg Filmtabletten
Roxadustat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 150 mg Roxadustat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen und Allurarot-Aluminium-Komplex (E129).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

12 x 1 Filmtabletten
36 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder zerkleinern.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1574/005 12 Filmtabletten
EU/1/21/1574/010 36 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Evrenzo 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrenzo 150 mg Tabletten
Roxadustat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Astellas

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Evrenzo 20 mg Filmtabletten
Evrenzo 50 mg Filmtabletten
Evrenzo 70 mg Filmtabletten
Evrenzo 100 mg Filmtabletten
Evrenzo 150 mg Filmtabletten
Roxadustat

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Evrenzo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Evrenzo beachten?
3. Wie ist Evrenzo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Evrenzo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Evrenzo und wofür wird es angewendet?

Was ist Evrenzo?
Evrenzo ist ein Arzneimittel, das die Anzahl der roten Blutkörperchen und den Hämoglobinspiegel in Ihrem Blut erhöht. Es enthält den Wirkstoff Roxadustat.

Wofür wird Evrenzo angewendet?
Evrenzo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der symptomatischen Anämie, die bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auftritt. Anämie liegt vor, wenn Sie zu wenige rote Blutkörperchen und einen zu niedrigen Hämoglobinspiegel haben. Dieser Zustand kann dazu führen, dass der Körper nicht genügend Sauerstoff erhält. Anämie kann Symptome wie Müdigkeit, Schwäche oder Kurzatmigkeit hervorrufen.

Wie wirkt Evrenzo?
Roxadustat, der Wirkstoff von Evrenzo, erhöht die Konzentration von HIF, eine Substanz im Körper, die bei Sauerstoffmangel die Produktion von roten Blutkörperchen erhöht. Durch die Erhöhung der HIF-Konzentrationen steigert das Arzneimittel die Produktion von roten Blutkörperchen und erhöht die Hämoglobinspiegel (Hämoglobin ist das Sauerstoff-transportierende Protein in den roten Blutkörperchen). Dadurch wird die Sauerstoffversorgung Ihres Körpers verbessert und die Symptome der Anämie können verringert werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Evrenzo beachten?

Evrenzo darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Evrenzo enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen.
- wenn Sie allergisch gegen Roxadustat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie bereits 6 Monate oder länger schwanger sind. (Dieses Medikament sollte auch während den frühen Schwangerschaftsstadien gemieden werden – siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Evrenzo einnehmen,

- wenn Sie Epilepsie haben oder bereits Krampfanfälle hatten.
- wenn Sie Anzeichen und Symptome einer Infektion haben, wie beispielsweise Fieber, Schwitzen oder Schüttelfrost, Halsschmerzen, eine laufende Nase, Kurzatmigkeit, Schwächegefühl, Verwirrtheit, Husten, Erbrechen, Durchfall oder Magenschmerzen, Brennen beim Wasserlassen, rote oder schmerzhafte Haut oder wunde Stellen am Körper.
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben.

Chronische Nierenerkrankung und Anämie können das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod erhöhen. Es ist wichtig, Ihre Anämie zu behandeln. Ihr Arzt wird Ihr Hämoglobin überwachen und auch auf Ihren Behandlungsplan achten, da auch die Anämiebehandlung und der Wechsel zwischen Anämiebehandlungen negative Auswirkungen auf Ihre kardiovaskuläre Gesundheit haben können.

Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Apotheker,

- wenn sich bei Ihnen Blutgerinnsel bilden:
  - in den Beinvenen (tiefe Venenthrombose oder TVT); mögliche Anzeichen sind Schmerzen und/oder Schwellungen in den Beinen, Krämpfe oder Wärmegefühl im betroffenen Bein,
  - in der Lunge (Lungenembolie oder LE); mögliche Anzeichen sind plötzliche Kurzatmigkeit, Schmerzen im Brustkorb (die sich meist beim Atmen verschlimmern), Angstgefühl, Schwindel, Benommenheit oder Ohnmacht, Herzrasen, Husten (manchmal mit Blut),
  - in Ihrem Hämodialysezugang (Shunt-Thrombose), wodurch der Zugang blockiert wird; mögliche Anzeichen sind Schwellung, Rötung, Verhärtung oder Verdickung der Haut um den Zugang, Nässen an der Zugangsstelle, fehlendes Vibrationsgefühl („Schwirren“) über dem Zugangsbereich,
- wenn Sie einen Krampfanfall bekommen oder Sie mögliche Warnsymptome bemerken, dass ein Krampfanfall bevorsteht, wie beispielsweise Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Angst, Verwirrtheit oder ungewöhnliche Gefühle,
- wenn Sie Anzeichen und Symptome einer Infektion haben, wie beispielsweise Fieber, Schwitzen oder Schüttelfrost, Halsschmerzen, eine laufende Nase, Kurzatmigkeit, Gefühl von Schwäche oder Ohnmacht, Verwirrtheit, Husten, Erbrechen, Durchfall oder Magenschmerzen, Brennen beim Wasserlassen, rote oder schmerzhafte Haut oder wunde Stellen am Körper,
- wenn Sie Anzeichen und Symptome eines Schlaganfalls (zerebrovaskuläres Ereignis) haben, zu denen plötzliche Schwäche oder Taubheitsgefühl im Gesicht, Arm oder Bein, insbesondere auf einer Körperseite, plötzliche Verwirrtheit, Schwierigkeiten beim Sprechen oder Verstehen, plötzliche Sehstörungen auf einem oder beiden Augen, starke Kopfschmerzen, Bewusstlosigkeit oder Ohnmacht, Krampfanfälle, Koordinationsverlust, Gleichgewichtsverlust gehören.

Missbrauch kann zu einem Anstieg der Blutzellen führen und dadurch das Blut verdicken. Dies kann zu lebensbedrohlichen Problemen am Herzen oder an Blutgefäßen führen.

Kinder und Jugendliche
Evrenzo darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden, da es nicht genügend Informationen über die Anwendung in dieser Altersgruppe gibt.

Einnahme von Evrenzo zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Evrenzo kann die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflussen, oder diese Arzneimittel können die Wirkung von Evrenzo beeinflussen.

Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel eingenommen haben oder einnehmen:

- Arzneimittel zur Senkung der Phosphatwerte im Blut (sogenannte Phosphatbinder) oder andere Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel, die Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium (sogenannte mehrwertige Kationen) enthalten. Beispiele sind Sevelamercarbonat oder Calciumacetat. Sie müssen nach der Einnahme dieser Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel mindestens 1 Stunde warten, bis Sie Evrenzo einnehmen dürfen. Andernfalls wird Roxadustat von Ihrem Körper nicht richtig aufgenommen,
- ein Arzneimittel gegen Gicht namens Probenecid,
- Arzneimittel zur Senkung von Cholesterin wie beispielsweise Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin (sogenannte „Statine“) oder Gemfibrozil,
- andere Arzneimittel zur Behandlung von Anämie wie Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (ESAs).

Wenn Sie eines dieser Arzneimittel normalerweise einnehmen, wird Ihr Arzt Ihnen während der Behandlung mit Evrenzo möglicherweise stattdessen ein anderes Arzneimittel verschreiben.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
Evrenzo kann Ihrem ungeborenen Kind schaden. Evrenzo wird während der ersten 6 Monate einer Schwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht während der letzten 3 Monate einer Schwangerschaft eingenommen werden. Frauen, die Evrenzo einnehmen und schwanger werden können, sollten während der Behandlung mit Evrenzo und bis mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Evrenzo eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Wenn Sie ein hormonelles Verhütungsmittel anwenden, müssen Sie zusätzlich eine Barrieremethode wie ein Kondom oder Diaphragma nutzen.

Sie dürfen während der Behandlung mit Evrenzo nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Evrenzo in die Muttermilch übergeht und Ihrem Kind schaden kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Dieses Arzneimittel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Als Nebenwirkung können Krampfanfälle auftreten (siehe Abschnitt 4).

Evrenzo enthält Lactose, entölte Phospholipide aus Sojabohnen und Allurarot-Aluminium-Komplex
Evrenzo enthält Zucker (Lactose), Spuren von Erdnuss und Soja (entölte Phospholipide aus Sojabohnen) sowie einen Azofarbstoff (Allurarot-Aluminium-Komplex). Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden oder gegen Erdnuss, Soja oder Azofarbstoffe allergisch sind, wenden Sie sich vor der Einnahme dieses Arzneimittels an Ihren Arzt.

3. Wie ist Evrenzo einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche Dosis von Evrenzo Sie einnehmen sollen.

Ihr Arzt wird regelmäßig Ihre Hämoglobinwerte prüfen und Ihre Dosis abhängig von Ihren Hämoglobinwerten erhöhen oder verringern.
Evrenzo wird als Tablette eingenommen.

Einnahme von Evrenzo
- Nehmen Sie Ihre Evrenzo-Dosis dreimal pro Woche ein, es sei denn, Ihr Arzt sagt Ihnen etwas anderes.
- Nehmen Sie Evrenzo niemals an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ein.
- Nehmen Sie Evrenzo jede Woche an denselben 3 Tagen ein.
- Evrenzo kann zu den Mahlzeiten oder auch zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen.
- Sie dürfen die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder zerkleinern.

Nach der Einnahme von Arzneimitteln zur Senkung der Phosphatwerte im Blut (sogenannte Phosphatbinder) oder anderen Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln, die Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium (sogenannte mehrwertige Kationen) enthalten, müssen Sie mindestens 1 Stunde warten, bis Sie Evrenzo einnehmen dürfen.

Dosierschema
Dosierschema dreimal pro Woche
Evrenzo wird in einer Blisterpackung mit 4 Reihen bereitgestellt, die einen Arzneimittelvorrat für 4 Wochen (12 Tabletten) enthält. Jede Reihe enthält die Dosen für 1 Woche (3 Tabletten). Achten Sie darauf, dass Sie während einer Woche die Tabletten aus der gleichen Reihe einnehmen.

Ihre Dosis liegt zwischen 20 mg dreimal pro Woche bis zu maximal 400 mg dreimal pro Woche.

Verschiedene Dosisabstände
In Ausnahmefällen (abhängig von Ihren Hämoglobinwerten) entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, Ihre Evrenzo-Dosis auf 20 mg zweimal pro Woche oder einmal pro Woche zu senken. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen mitteilen, an welchen Wochentagen Sie Ihre Dosis einnehmen müssen.

Wenn für eine Dosis mehr als 1 Tablette benötigt wird
In den meisten Fällen erhalten Sie pro Monat 1 Blisterpackung. Wenn für Ihre Dosis mehr als 1 Blisterpackung benötigt wird, müssen Sie für jeden Dosierungstag aus jedem Blister eine Tablette entnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wann Sie wie viele Tabletten einnehmen sollen.

Ihr Arzt wird Ihre Hämoglobinwerte überwachen und Ihre Behandlung möglicherweise vorübergehend beenden, wenn Ihre Hämoglobinwerte zu stark ansteigen. Beginnen Sie Ihre Behandlung erst wieder, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche Dosis Evrenzo einzunehmen ist und wann Sie erneut mit der Einnahme beginnen müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von Evrenzo eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Tabletten oder eine höhere Dosis eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Evrenzo vergessen haben
- Nehmen Sie niemals die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn bis zur nächsten planmäßigen Einnahme noch mehr als 24 Stunden (1 Tag) verbleiben, nehmen Sie die ausgelassene Dosis so schnell wie möglich ein und nehmen Sie Ihre nächste Dosis am nächsten Tag wie gewohnt ein.

- Wenn bis zur nächsten planmäßigen Einnahme weniger als 24 Stunden (1 Tag) verbleiben: Überspringen Sie die ausgelassene Dosis und nehmen Sie die nächste Dosis am geplanten Tag ein.

Wenn Sie die Einnahme von Evrenzo abbrechen
Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht, es sei denn, Ihr Arzt hat es angeordnet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige mögliche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:
- Blutgerinnsel in den Venen der Beine (tiefe Venenthrombose oder TVT) (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- Blutgerinnsel in Ihrem Hämodialysezugang (Shunt-Thrombose), durch das Ihr Zugang verstopft wird oder nicht mehr funktioniert, wenn bei Ihnen eine Fistel oder ein Implantat als Dialysezugang verwendet wird (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- unerklärliche Blutergüsse oder ein Ausschlag mit kleinen roten Flecken auf der Haut (sogenannte Petechien), anhaltende Blutungen aus Schnittwunden der Haut, Blutungen des Zahnfleisches oder aus der Nase, Blut im Urin oder Stuhl, Blutungen im Weißen Ihrer Augen (niedrige Blutplättchenwerte, Thrombozytopenie) (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Krampfanfälle und entsprechende Warnzeichen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Sepsis, eine schwerwiegende oder in seltenen Fällen lebensbedrohliche Infektion (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Rötung und Abschälung der Haut über größere Körperpartien, die juckend oder schmerzhaft sein kann (exfoliative Dermatitis) (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
- erhöhte Kaliumwerte
- hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Durchfall
- Schwellung aufgrund einer Wassereinlagerung in Armen oder Beinen (peripheres Ödem)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Verstopfung
- niedrige Blutplättchenwerte (Thrombozytopenie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
- erhöhte Bilirubinwerte in Ihrem Blut

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Schilddrüsenfunktion erniedrigt
- erhöhte Kupferwerte im Blut

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Evrenzo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Evrenzo enthält
Evrenzo 20 mg:
- Der Wirkstoff ist Roxadustat. Jede Tablette enthält 20 mg Roxadustat.

Evrenzo 50 mg:
- Der Wirkstoff ist Roxadustat. Jede Tablette enthält 50 mg Roxadustat.

Evrenzo 70 mg:
- Der Wirkstoff ist Roxadustat. Jede Tablette enthält 70 mg Roxadustat.

Evrenzo 100 mg:
- Der Wirkstoff ist Roxadustat. Jede Tablette enthält 100 mg Roxadustat.

Evrenzo 150 mg:
- Der Wirkstoff ist Roxadustat. Jede Tablette enthält 150 mg Roxadustat.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium (E468), Povidon K 29-32 (E1201), Magnesiumstearat (E470b).

- Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Talkum (E553b), Macrogol 3350 (E1521), Allurarot-Aluminium-Komplex (E129), Titandioxid (E171), entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E322).

Wie Evrenzo aussieht und Inhalt der Packung
Evrenzo 20 mg sind rote, ovale Filmtabletten mit Prägung „20“ auf einer Seite.
Evrenzo 50 mg sind rote, ovale Filmtabletten mit Prägung „50“ auf einer Seite.
Evrenzo 70 mg sind rote, runde Filmtabletten mit Prägung „70“ auf einer Seite.
Evrenzo 100 mg sind rote, ovale Filmtabletten mit Prägung „100“ auf einer Seite.
Evrenzo 150 mg sind rote, mandelförmige Filmtabletten mit Prägung „150“ auf einer Seite.

Evrenzo ist erhältlich in perforierten PVC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen in Packungen mit 12 x 1 Filmtabletten und mit 36 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Niederlande

Hersteller
Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

България
Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland
Astellas Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)89 454401

Eesti
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Lietuva
Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg
Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Magyarország
Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland
Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich
Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

España
Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France
Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska
Astellas d.o.o.
Tel: +385 1670 0102

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

Ísland
Vistor hf
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Polska
Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România
S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Roxadustat zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Thrombozytopenie aus klinischen Studien, der Literatur, Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, eine positive De-Challenge (Abklingen der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels) und/oder Re-Challenge (Wiederauftreten der Symptome nach erneuter Einnahme des Arzneimittels) haben und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Roxadustat und Thrombozytopenie zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Roxadustat enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Roxadustat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Roxadustat enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.