

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EVRENZO comprimidos recubiertos de 20, 50, 70, 100 y 150 mg.

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20, 50, 70, 100 o 150 mg de roxadustat.
Para ver la lista completa de los excipientes, consulte la sección 6.1.

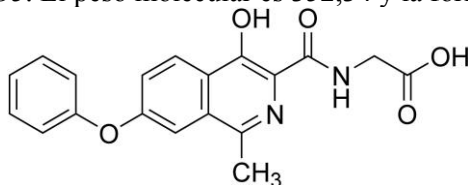
3 FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

El nombre químico es:

Ácido [[(4-Hidroxi-1-metil-7-fenoxiisoquinolina-3-il)carbonil]amino]acético.

Su fórmula empírica es C₁₉H₁₆N₂O₅. El peso molecular es 352,34 y la fórmula estructural es:

**4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

EVRENZO está indicado para el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con enfermedad renal crónica sometidos o no a diálisis.

4.2 Posología y método de administración**Posología**

Para la corrección de la anemia administre EVRENZO por vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la administración de la dosis para mantener los niveles de Hb en 11 ± 1 g/dl.

Instruya a los pacientes para que tomen por vía oral EVRENZO, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración:

Dosis máxima recomendada

- *Pacientes no sometidos a diálisis:* no exceda una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- *Pacientes sometidos a diálisis:* no exceda una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Con el propósito de asegurar un adecuado almacenamiento de hierro al momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, los niveles de ferritina debieran estar por lo menos en 50 ng/ml y la saturación de transferrina (TSAT) en al menos un 5%.

Pacientes que inician el tratamiento de la anemia (pacientes que nunca han recibido un agente estimulante de la eritropoyesis [ESA]) o que actualmente no están recibiendo una dosis estable de ESA

La dosis inicial de EVRENZO recomendada es de 70 mg 3 veces por semana en pacientes con un peso corporal menor a 100 kg y de 100 mg 3 veces por semana en pacientes con un peso corporal de 100 kg o mayor.

Pacientes que cambian el tratamiento con un ESA a EVRENZO

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

En el caso de pacientes que se están tratando con un ESA, la dosis inicial de EVRENZO se basa en la dosis promedio recetada de ESA al momento del cambio de terapia, tal como se describe en la Tabla 1. La primera dosis de EVRENZO debiera reemplazar la siguiente dosis programada del ESA que está utilizando.

Tabla 1: Dosis de inicio de EVRENZO en pacientes que cambian el tratamiento con un ESA a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina Alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina Alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircer [†] (mcg/mes)	Dosis de inicio de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	Más de 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* ESA (agente estimulante de la eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircer

† Mircer: metoxipolietilenglicol epoetina beta.

Ajuste y dosis de mantención

Se debieran controlar los niveles de Hb cada dos semanas hasta que el nivel de hemoglobina se alcance y estabilice, y de allí en adelante cada 4 semanas o según esté indicado clínicamente. La dosis de EVRENZO se puede ajustar hacia arriba o hacia abajo a partir de la dosis de inicio, 4 semanas después del inicio del tratamiento, y de allí en adelante cada 4 semanas. Cuando se ajuste la dosis de EVRENZO, considere el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente en el nivel de Hb durante las últimas 4 semanas, y seguir las etapas de ajuste de la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

		Nivel actual de Hb:			
		Menor que 10,5 g/dl	10,5 a 11,9 g/dl	12,0 a 12,9 g/dl	13,0 g/dl o mayor
Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*:	Más de +1,0 g/dl	Sin cambio	Reducir la dosis en 1 etapa	Reducir la dosis en 1 etapa	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Controlar la Hb y reanudar la administración cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dl, a una dosis que esté reducida en 2 etapas
	Entre -1,0 y +1,0 g/dl	Aumentar la dosis en 1 etapa	Sin cambio	Reducir la dosis en 1 etapa	
	Menos de -1,0 g/dl	Aumentar la dosis en 1 etapa	Aumentar la dosis en 1 etapa	Sin cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor actual de Hb) - (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas atrás).

Etapas secuenciales de ajuste de la dosis: 20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Si resulta necesario, los pacientes que se están sometiendo a diálisis pueden aumentar la dosis desde 300 hasta 400 mg.

Un aumento o una disminución de la dosis se debiera realizar en el orden de estas etapas secuenciales de dosis. Si es necesaria una reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está con la dosis más baja (20 mg, 3 veces por semana), no divida el comprimido de 20 mg sino que reduzca la frecuencia de la dosis a 2 veces por semana (BIW). Si se requiere otra reducción de la dosis, es posible reducir la frecuencia de la dosis a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis para aumentar la hemoglobina >2 g/dl dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debiera ajustar más de una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta en más de 2 g/dl en cualquier momento dentro del período de 4 semanas, en ese caso la dosis se debe reducir inmediatamente en una etapa.

Dosis faltante u omitida

Si se omite una dosis, instruya a los pacientes para que tomen tan pronto como sea posible si falta más de 1 día para la siguiente dosis programada. Si falta un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

debe saltarse la dosis omitida y tomar la siguiente dosis el día en que se programó. En cada caso, los pacientes pueden entonces reanudar su programa de administración habitual.

Terapia concomitante

EVRENZO se debiera tomar al menos 1 hora antes o después de los aglutinantes de fosfato (consulte la sección 4.5).

Ajuste la dosis de EVRENZO sobre la base de los controles realizados a los niveles de Hb, cuando se inicia o se suspende el tratamiento con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9 (consulte la sección 4.5).

Poblaciones especiales*Población pediátrica*

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Adultos mayores

En pacientes de 65 años de edad o mayores no se requiere realizar ningún ajuste de la dosis de inicio (consulte la sección 5.1).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (CKD) que además presentan insuficiencia hepática moderada a severa (Child-Pugh clase B y C). En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente el tratamiento y considerar el uso de dosis de inicio más bajas (consulte la sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere ningún ajuste de la dosis de inicio (Child-Pugh clase A).

Método de administración

Los comprimidos de EVRENZO se debieran tomar enteros con o sin alimentos (consulte la sección 5.2). Los comprimidos se deben tragar enteros. No mastique, aplaste ni divida los comprimidos.

4.3 Contraindicaciones

EVRENZO está contraindicado en:

- Embarazo (consulte secciones 4.6 y 5.3).
- Lactancia consulte secciones 4.6 y 5.3).

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**Infecciones serias**

En pacientes dializados y no dializados tratados con EVRENZO han ocurrido infecciones serias, incluyendo infecciones con consecuencias fatales. No se ha establecido una relación causal entre roxadustat e infecciones serias con consecuencias fatales.

En estudios realizados en pacientes no sometidos a diálisis, se informaron infecciones serias con una incidencia mayor pero similar a la observada en pacientes con una tasa de exposición ajustada tratados con EVRENZO (18,9%, 12,4 pacientes con eventos por 100 paciente-años de exposición [PY]) comparado con placebo (12,9%, 10,6 pacientes con eventos por 100 paciente-años de exposición). Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron: neumonía, septicemia e infecciones del tracto urinario. En estudios realizados en pacientes sometidos a diálisis, se informaron infecciones serias con una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO comparado con pacientes tratados con epoetina alfa (24,4% y 14,3/100 paciente-años de exposición versus 24,6% y 12,8/100 paciente-años de exposición); las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron: neumonía, septicemia y peritonitis.

En estudios realizados en pacientes no dializados, se reportaron infecciones con consecuencias fatales con una tasa de incidencia mayor en pacientes tratados con EVRENZO (3,6%, 2,0/100 paciente-años de exposición) comparado con placebo (2,1%, 1,2/100 paciente-años de exposición). El desequilibrio numérico en las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

infecciones con consecuencias fatales fue más pronunciado en pacientes no sometidos a diálisis con una CKD más severa (por ejemplo, eGFR <10 ml/min/1,73m²) al comenzar con EVRENZO, y en pacientes no sometidos a diálisis que la iniciaron mientras recibían EVRENZO. En pacientes dializados, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2,4%, 1,4/100 paciente-años de exposición con EVRENZO versus 2,4%, 1,2/100 paciente-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que iniciaron el tratamiento con EVRENZO dentro de los 4 meses de comenzada la diálisis (2,5%, 1,7/100 paciente-años de exposición con EVRENZO versus 1,4%, 0,9/100 paciente-años de exposición con epoetina alfa).

Considere el equilibrio de la relación beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con EVRENZO en pacientes con una severa infección activa o seria. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su médico si notan signos y síntomas de una infección. Si se sospecha de una infección evalúe y trate al paciente lo antes posible.

Trombosis de vena profunda

En los estudios clínicos realizados en pacientes no dializados y dializados, los pacientes tratados con EVRENZO presentaron un aumento en la tasa de incidencia de trombosis de vena profunda (DVT) comparado con aquellos tratados con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Considere el equilibrio de la relación beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO en cada paciente individual. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su médico si notan signos y síntomas de trombosis de vena profunda (DVT). Si se sospecha de una trombosis de vena profunda (DVT) evalúe y trate al paciente lo antes posible.

Trombosis del acceso vascular

En los estudios clínicos realizados en pacientes no dializados y dializados, los pacientes tratados con EVRENZO presentaron un aumento en la tasa de incidencia de trombosis del acceso vascular (VAT) comparado con aquellos tratados con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En los estudios en pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de trombosis del acceso vascular (VAT) en pacientes tratados con EVRENZO fueron más altas en las primeras 12 semanas de iniciado el tratamiento con EVRENZO y en el contexto de un aumento del nivel de hemoglobina de más de 2 g/dl durante 4 semanas. Controle cuidadosamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajuste y mantenga la dosis según resulte necesario, de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis (consulte la sección 4.2). Considere el equilibrio de la relación beneficio-riesgo durante el tratamiento con EVRENZO en cada paciente individual. Los pacientes con trombosis del acceso vascular (VAT) debieran ser evaluados y tratados rápidamente.

Convulsiones

En los estudios clínicos realizados en pacientes no dializados y dializados, los pacientes tratados con EVRENZO presentaron un aumento en la tasa de incidencia de convulsiones comparado con aquellos tratados con placebo o epoetina alfa, respectivamente. Durante los primeros meses de iniciado el tratamiento con EVRENZO, se debiera controlar rigurosamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considere el equilibrio de la relación beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO en cada paciente individual. Instruya a los pacientes a contactarse con su médico en caso de presentar convulsiones, síntomas premonitorios de nueva aparición o bien un aumento en la frecuencia o severidad de las convulsiones ya existentes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso combinado con agentes estimulantes de la eritropoyesis

El medicamento EVRENZO no ha sido estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**Efectos de otros medicamentos sobre roxadustat:***Aglutinantes de fosfato*

La administración concomitante de EVRENZO con sevelamer carbonato o acetato de calcio reduce significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}) en un 67% y 46%, respectivamente y la C_{max} en un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debiera tomar al menos 1 hora antes o después de los aglutinantes de fosfato. Esta restricción no se aplica al carbonato de lantano, puesto que la administración concomitante de EVRENZO con carbonato de lantano no resulta en ningún cambio clínicamente importante en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La administración concomitante de dosis únicas de 100 mg de EVRENZO con 600 mg de gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día aumenta el AUC_{inf} y la C_{max} de roxadustat en 2,35 y 1.37 veces, respectivamente. Controle los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento concomitante con gemfibrozilo u otro inhibidor o inductor de CYP2C8. Ajuste la dosis de EVRENZO sobre la base del control de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

El ingrediente activo roxadustat es un sustrato UGT1A9. La administración concomitante de 100 mg de EVRENZO con 500 mg de probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) dos veces al día aumenta el AUC_{inf} y la C_{max} de roxadustat en 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Controle los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento concomitante con probenecid u otro inhibidor o inductor de UGT1A9. Ajuste la dosis de EVRENZO sobre la base del control de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La administración concomitante de EVRENZO con omeprazol no afecta la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La administración concomitante de EVRENZO con clopidogrel no afecta la exposición a roxadustat.

Efecto de roxadustat sobre otros medicamentos*Sustratos de OATP1B1 o BCRP*

El roxadustat es un inhibidor de BCRP y OATP1B1. La administración concomitante de roxadustat y simvastatina resultó en un aumento de 1,7 y 1,9 veces el AUC_{inf} y la C_{max} de simvastatina, respectivamente, y en un incremento de 1,9 y 2,8 veces el AUC_{inf} y la C_{max} de simvastatina ácida, respectivamente. El mayor efecto se observó al administrar simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un aumento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y la C_{max} , respectivamente, para simvastatina y un incremento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácida.

La administración concomitante de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y la C_{max} de la rosuvastatina en 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La administración concomitante de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y la C_{max} de la atorvastatina en 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

Se prevén interacciones con otras estatinas. Al coadministrar con EVRENZO considere esta interacción, vigile las posibles reacciones adversas de las estatinas y la necesidad de reducir la dosis de la estatina que se va a administrar. Consulte la información de prescripción de la estatina cuando decida la dosis de la estatina para cada paciente individual.

Es posible que EVRENZO aumente la exposición plasmática de otros medicamentos que son sustratos de BCRP o OATP1B1. Vigile las posibles reacciones adversas que podrían aparecer con la administración concomitante y ajuste la dosis según corresponda.

Sobre la base de una simulación farmacocinética basada en la fisiología (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina podría reducir la magnitud de la interacción los días en que se administra roxadustat junto con la estatina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg*Otras*

Las farmacocinéticas del bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos de prueba para CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no resultaron afectadas por la coadministración de EVRENZO.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

La administración de EVRENZO está contraindicada en mujeres embarazadas y en mujeres fértiles que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos debido a la posibilidad de daño al feto, esto se basa en los datos obtenidos en estudios en animales (consulte la sección 5.3).

Los resultados de los estudios de toxicidad en la reproducción y desarrollo en ratas demostró reducción del peso corporal de los fetos y crías, aumento del peso promedio de la placenta, aborto y muerte de las crías (Sección 5.3).

Instruya a las mujeres fértiles que usen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y al menos por una semana después de la última dosis de EVRENZO.

La observación en seres humanos del efecto reductor del colesterol que posee EVRENZO puede tener un riesgo adicional si se produce durante la última etapa del embarazo cuando los niveles de colesterol debieran aumentar de manera natural (consulte la sección 5.1).

Actualmente no existen estudios adecuados y bien controlados de EVRENZO en mujeres embarazadas.

Lactancia

La administración de EVRENZO está contraindicada durante la lactancia (ver la sección 4.3) debido a que se ha observado que roxadustat se excreta en la leche materna de los animales, reduce el aumento del peso corporal de las crías y provoca la muerte de las crías de las ratas tratadas con este medicamento (consulte la sección 5.3).

Debido a la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, las mujeres tratadas con EVRENZO no deben amamantar a sus hijos.

Se desconoce si roxadustat se excreta o no en la leche humana.

Fertilidad

El ingrediente activo roxadustat no afecta el apareamiento ni la fertilidad de ratas macho ni hembra con dosis de hasta 30 mg/kg (aproximadamente cuatro veces la exposición humana con la dosis máxima recomendada para humanos [MRHD]). En ratas hembra, hubo un aumento en el número de embriones no viables y pérdidas posteriores a la implantación con este nivel de dosis comparado con los animales control (consulte la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos de EVRENZO sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Se prevé que EVRENZO tenga una mínima o ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

4.8 Efectos no deseados**Resumen del perfil de seguridad**

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos aleatorizado de Fase 3 en 8150 pacientes con enfermedad renal crónica (CKD), incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185,9 [años de exposición del paciente] PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743,6 PEY) y 1884 pacientes que recibieron placebo (2323,2 PEY).

Estudios clínicos combinados*Pacientes no dializados (ANDES, OLYMPUS y ALPS)*

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de los datos combinados provenientes de 3 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 4270 pacientes, de los cuales 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 con placebo. El valor medio de la duración de la exposición en pacientes que recibieron EVRENZO fue de 1,62 años con un 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

expuestos durante más de 2 años. El valor medio de la duración de la exposición en pacientes que recibieron placebo fue de 1,23 años con un 53% de pacientes expuestos durante más de 1 año y 21% de pacientes expuestos durante más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de los datos combinados provenientes de 3 estudios clínicos aleatorizados, abiertos y controlados con agente activo en 3880 pacientes, de los cuales 1940 fueron tratados con EVRENZO y 1940 con epoetina alfa.

El valor medio de la duración de la exposición en pacientes que recibieron EVRENZO fue de 1,71 años con un 63% de pacientes expuestos durante más de 1 año y 43% de pacientes expuestos durante más de 2 años. El valor medio de la duración de la exposición en pacientes que recibieron epoetina alfa fue de 1,93 años con un 71% de pacientes expuestos durante más de 1 año y 52% de pacientes expuestos durante más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes sometidos a diálisis esporádica que iniciaron la diálisis dentro de los 4 meses previos a la administración de la primera dosis de EVRENZO (n=760) o bien de epoetina alfa (n=766), el valor medio de la duración de la exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con un 51% de los pacientes expuestos durante más de 1 año y un 30% de los pacientes expuestos por más de 2 años. El valor medio de la duración de la exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años con un 54% de los pacientes expuestos durante más de 1 año y un 34% de los pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes sometidos a diálisis esporádica fueron las mismas observadas en el conjunto completo de los estudios de diálisis.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas medicamentosas se organizaron usando la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) del MedDRA y la frecuencia, tal como se muestra en la Tabla 3.

Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas después del tratamiento con EVRENZO en los estudios controlados con placebo y en aquellos controlados con agente activo

SOC del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Trombosis del acceso vascular ^a	Trombosis del acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis de vena profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios generales dependientes de diálisis; un término agregado se adjudicó para la trombosis de acceso vascular, es decir, no un término preferido

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios generales dependientes de diálisis; un término agregado se adjudicó para la trombosis de acceso vascular, es decir, no un término preferido

^c Identificadas a partir de 3 estudios combinados sin dependencia de diálisis y 3 estudios combinados dependientes de diálisis

^d Identificadas mediante la Consulta Normalizada acotada MedDRA 'convulsiones', es decir, no un término preferido.

Informe de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este folleto. También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

4.9 Sobre dosis

Dosis únicas supraterapéuticas de 5 mg/kg (hasta 510 mg) de roxadustat en sujetos sanos se asociaron con un aumento transitorio en la frecuencia cardíaca, un aumento de la frecuencia de dolor musculoesquelético leve a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

moderado, cefaleas, taquicardia sinusal y con menor frecuencia, presión arterial baja, todas no serias. La sobredosis con EVRENZO puede elevar los niveles de hemoglobina por sobre el nivel deseado, lo que debiera tratarse con la discontinuación o reducción de la dosis de EVRENZO y/o con flebotomía, como está indicado clínicamente.

En caso de una sobredosis, una diálisis no remueve de manera efectiva a EVRENZO.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: B03XA05.

Preparación de otros antianémicos.

Mecanismo de acción:

El factor inductor de hipoxia (HIF) es un factor de transcripción que regula la expresión de los genes que participan en la eritropoyesis. La activación de la ruta HIF es importante en la respuesta adaptativa a la hipoxia para aumentar la producción de glóbulos rojos o eritrocitos. Roxadustat imita la respuesta natural del organismo a la hipoxia mediante la inhibición reversible de las HIF-prolil hidroxilasas (PH), enzimas que se dirigen a los HIFs para su degradación bajo condiciones normales de oxígeno.

A través de la inhibición de HIF-PH, roxadustat estimula una respuesta eritropoyética coordinada que incluye el aumento de los niveles de eritropoyetina (EPO) endógena plasmática, regulación de las proteínas transportadoras de hierro y reducción de la hepcidina. Esto resulta en una mejoría de la biodisponibilidad del hierro, aumento de la producción de hemoglobina y un aumento de la masa de eritrocitos.

Efectos farmacodinámicos:

Hemoglobina

EVRENZO es efectivo en aumentar y mantener las concentraciones de Hb en pacientes con anemia debido a la enfermedad renal crónica (CKD). EVRENZO mantiene los niveles de Hb en pacientes que se cambian de una terapia con un agente estimulante de la eritropoyesis (ESA).

Eritropoyetina (EPO)

EVRENZO produce un aumento dependiente de la dosis en los niveles plasmáticos de EPO endógena, con un nivel máximo que se alcanza 8 a 12 horas después de la administración de la dosis.

Hepcidina y marcadores séricos de hierro

La hepcidina, una proteína que regula el metabolismo del hierro, aumenta durante la inflamación y contribuye a reducir la disponibilidad de hierro y, por tanto, ocasiona una eritropoyesis inadecuada. Los datos clínicos demostraron de manera consistente que EVRENZO reduce la hepcidina, mejora la utilización, absorción y biodisponibilidad del hierro, y es efectivo sin necesidad del uso rutinario de hierro intravenoso (IV).

En pacientes con enfermedad renal crónica (CKD) dializados y no dializados, EVRENZO reduce la hepcidina provocando un aumento de la movilización del hierro, tal como se demostró mediante la reducción de la ferritina, el aumento del hierro sérico y los valores estables de saturación de la transferrina, los que se evaluaron durante el transcurso del tiempo como indicadores del estado del hierro. En pacientes con CKD no dializados, el tratamiento con EVRENZO resultó en una menor necesidad de terapia de rescate con transfusión de eritrocitos, hierro IV o administración de un ESA, así como en un aumento de los niveles de Hb independiente del estado basal de repleción del hierro. En pacientes con CKD sometidos a diálisis, EVRENZO redujo la necesidad de suplementación IV de hierro y este medicamento resultó efectivo sin el requerimiento de uso rutinario de hierro IV.

Electrofisiología cardíaca y frecuencia cardíaca

Un estudio riguroso del intervalo QT en sujetos sanos que recibieron roxadustat en una dosis terapéutica de 2,75 mg/kg y una dosis supraterapéutica de 5 mg/kg (hasta 510 mg) no mostró una prolongación del intervalo QTc. El mismo estudio demostró un aumento de la frecuencia cardíaca corregida por placebo hasta un máximo de 9 a 10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

latidos por minuto, 8 a 12 horas después de la dosis de 2,75 mg/kg y de 15 a 18 latidos por minuto, 6 a 12 horas después de la dosis de 5 mg/kg.

Presión arterial

EVRENZO no exagera la hipertensión existente ni aumenta los episodios de emergencia hipertensiva.

Colesterol

En sujetos sanos que recibieron EVRENZO y en pacientes con enfermedad renal crónica (CKD) no dializados y dializados se observó una disminución del valor medio de la concentración sérica de LDL (consulte la sección 5.1). En los estudios clínicos de EVRENZO en pacientes sometidos a diálisis y no dializados, el tratamiento con EVRENZO también resultó en una reducción, respecto del valor basal, en el colesterol total promedio, HDL y niveles de triglicéridos (no en ayunas). A pesar de que EVRENZO disminuyó el nivel medio de HDL, se observó una mejoría en la proporción LDL/HDL.

Eficacia y seguridad clínicas:

Eficacia en pacientes anémicos con CKD no sometidos a diálisis

En tres estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ANDES, OLYMPUS y ALPS) se evaluó la seguridad y eficacia de EVRENZO para el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con CKD no sometidos a diálisis, con niveles de Hb en el período de selección por debajo de 10 g/dl.

En el estudio ANDES, se evaluaron 922 pacientes que recibieron durante un máximo de 4 años ya sea EVRENZO (N=616) o placebo (N=306). La mayoría de los pacientes aleatorizados a EVRENZO recibieron el tratamiento tres veces por semana (N=490); 63 pacientes recibieron EVRENZO dos veces por semana y 63 pacientes una vez por semana. La dosis de inicio de EVRENZO (70 o 100 mg) se determinó mediante un esquema de administración escalonado basado en el peso corporal. Después de alcanzar una valor de Hb ≥ 11 g/dl y un aumento respecto del valor basal ≥ 1 g/dl, los pacientes ingresaron a la fase de mantención del tratamiento de la anemia donde se ajustó la dosis del medicamento de acuerdo con el algoritmo de administración. Se permitió ajustar la dosis cada 4 semanas, excepto en eritropoyesis excesiva, en cuyo caso la dosis pudo ajustarse en cualquier momento (consulte la sección 4.2). El valor medio de la dosis semanal de EVRENZO durante 52 semanas de tratamiento fue de 223 mg. La proporción de pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento fue mayor en el grupo con placebo (68%) comparado con el grupo que recibió EVRENZO (43%).

En el estudio OLYMPUS, se evaluaron 2761 pacientes que recibieron durante un máximo de 4 años ya sea EVRENZO (N=1384) o placebo (N=1377). La dosis de inicio de EVRENZO en todos los pacientes fue de 70 mg tres veces por semana (TIW). La dosis de EVRENZO se ajustó posteriormente para alcanzar y mantener un nivel de Hb de 11 ± 1 g/dl de acuerdo con el algoritmo de administración (consulte la sección 4.2). Se permitió ajustar la dosis cada 4 semanas hasta la Semana 52 y cada 8 semanas de allí en adelante, excepto en el caso de una eritropoyesis excesiva, en cuyo caso se pudo ajustar la dosis en cualquier momento. EVRENZO se administró 3 veces por semana durante todo el período de tratamiento, excepto si un paciente necesitaba < 20 mg 3 veces por semana, en cuyo caso se pudo reducir la frecuencia de la dosis a 20 mg dos veces por semana (BIW) o bien una vez por semana (QW). El valor medio de la dosis semanal de EVRENZO 3 veces por semana durante el transcurso del estudio fue de 208 mg. La proporción de pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento fue mayor en el grupo con placebo (58%) comparado con el grupo que recibió EVRENZO (36%).

En el estudio ALPS, se evaluaron 594 pacientes que recibieron durante un máximo de 2 años ya sea EVRENZO (N=391) o placebo (N=203). La mayoría de los pacientes aleatorizados a EVRENZO recibieron tratamiento tres veces por semana (N=294); aquellos pacientes que ingresaron bajo una versión previa del protocolo que recibían EVRENZO dos veces por semana (N=50) o una vez por semana (N=47) fueron cambiados a un esquema de administración de 3 veces por semana. La dosis de inicio de EVRENZO (70 o 100 mg 3 veces por semana) se determinó mediante un esquema de administración escalonado basado en el peso corporal. Después de alcanzar una valor de Hb ≥ 11 g/dl y un aumento respecto del valor basal ≥ 1 g/dl, los pacientes ingresaron a la fase de mantención del tratamiento de la anemia donde se ajustó la dosis del medicamento de acuerdo con el algoritmo de administración para mantener los niveles de Hb entre 10 g/dl y 12 g/dl (consulte la sección 4.2). Se permitió ajustar la dosis cada 4 semanas. EVRENZO se administró 3 veces por semana durante todo el período de tratamiento. El valor medio de la dosis semanal de EVRENZO 3 veces por semana durante el transcurso del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

estudio fue de 251 mg. La proporción de pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento fue mayor en el grupo con placebo (56%) comparado con el grupo que recibió EVRENZO (37%).

En los 3 estudios realizados en pacientes anémicos con CKD no sometidos a diálisis, los datos demográficos basales y las características de la enfermedad estaban en general bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La Tabla 4 se entrega un resumen de todos los datos demográficos y las características de la enfermedad al momento del ingreso de los pacientes inscritos en estos estudios.

Tabla 4: Datos demográficos y características de la enfermedad basales para pacientes no sometidos a diálisis (Intención de tratar)

	ANDES (N=922)	OLYMPUS (N=2761)	ALPS (N=594*)
Valor medio de la edad (años)	65	62	61
Mín; Máx (años)	22; 94	18; 100	20; 90
Sexo (%)			
Masculino	41%	42%	45%
Femenino	59%	58%	55%
Raza (%)			
Blanca	31%	45%	87%
Asiática	50%	39%	2%
Negra o afroamericana	11%	8%	2%
Etnia (%)			
Hispana	27%	25%	No evaluado
Región (%)			
EE.UU	33%	25%	0%
Fuera de los EE.UU	67%	75%	100%
Valor medio del peso (kg)	71,3	70,2	74,8
Nivel medio de la hemoglobina (g/dl)	9,1	9,1	9,1
Valor medio de eGFR (ml/min/1,73m ²)	22,2	19,8	16,7
Pacientes con eGFR basal <15 ml/min/1,73m ² (%)	31%	43%	57%
Pacientes con hsCRP basal >ULN (%)	26%	30% [†]	36%
Estado de repleción (aumento) del hierro basal (%) [‡]	59%	58%	53%
Proporción de pacientes con diabetes mellitus (Tipo 1 y 2)	65%	58%	35% [§]
Etiología más probable de la CKD:			
Nefropatía diabética	57%	45%	30%
Nefropatía hipertensiva	43%	15%	29%

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TSAT: saturación de transferrina; CKD: enfermedad renal crónica.

* Conjunto de análisis de seguridad.

[†] 436 pacientes con hsCRP > ULN de un total de 1470 pacientes con niveles de hsCRP registrados en el período basal.

[‡] En los estudios ANDES y ALPS, la repleción (aumento) de hierro se definió como ferritina ≥100 ng/ml y TSAT ≥ 20%.

En el estudio OLYMPUS, la repleción (aumento) de hierro se definió como ferritina >100 mcg/l y TSAT > 20%.

[§] Solo diabetes mellitus tipo 2.

En los 3 estudios con pacientes no sometidos a diálisis, EVRENZO demostró superioridad con respecto al placebo en el principal criterio de valoración del cambio en el valor medio respecto del valor basal en la Hb promediada en las Semanas 28 a la 52. En un análisis combinado de los estudios en pacientes no dializados, la diferencia del tratamiento entre EVRENZO y placebo en el valor medio del cambio respecto del valor basal de la Hb promediada en las Semanas 28 a 52 fue de 1,72 g/dl (CI del 95%: 1,65; 1,79; p<0,001). El valor medio del cambio respecto del valor basal en la Hb con EVRENZO comparado con placebo fue consistente en la mayoría de los subgrupos definidos previamente, incluyendo las categorías etarias, de género, raza, estado de repleción del hierro al inicio (basal), antecedentes de diabetes, niveles basales de hsCRP, niveles de Hb y eGFR. El valor medio de la dosis semanal de EVRENZO permaneció estable con el transcurso del tiempo y el efecto de EVRENZO sobre la Hb se mantuvo en dosis estables durante un máximo de 4 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 5: Resultados en la Semana 52 de los estudios controlados con placebo de pacientes tratados con EVRENZO no sometidos a diálisis (Intención de tratar)

	ANDES		OLYMPUS		ALPS	
	EVRENZO N=616	Placebo N=306	EVRENZO N=1384	Placebo N=1377	EVRENZO N=391	Placebo N=203
Hb (g/dl)						
Valor medio basal de Hb	9,10	9,09	9,13	9,12	9,08	9,10
Cambio respecto del valor basal en la Hb promediada en las Semanas 28 a 52 (valor medio ajustado)	2,02	0,17	1,75	0,40	1,99	0,30
Diferencia respecto del placebo (CI del 95%)*	1,85 [†] (1,74; 1,97)		1,35 [‡] (1,27; 1,43)		1,69 [‡] (1,52; 1,86)	
Proporción de pacientes que requirieron terapia de rescate[§]	9% [¶]	29% [¶]	18%	42%	17% [¶]	46% [¶]
Hazard Ratio (tasa de riesgos instantáneos) de Roxadustat / Placebo (CI del 95%)	0,19 [†] (0,14; 0,28)		0,26 [‡] (0,23; 0,31)		0,24 [‡] (0,17; 0,33)	
Cambio respecto del valor basal en la Hb (g/dl) promediada en la Semana 28 a 52 en pacientes con hsCRP basal >ULN (valor medio ajustado)	N=156 [¶] 2,05	N=81 [¶] 0,14	N=227 1,75	N=209 0,62	No evaluado	No evaluado
Diferencia respecto del placebo (CI del 95%)*	1,90 [†] (1,66; 2,14)		1,13 [‡] (0,91; 1,35)			
Cambio respecto del valor basal en la LDL (mg/dl) promediada en las Semanas 12 a 28 (valor medio ajustado) ^{¶, #, b}	-18,41	-1,15	-14,58	-0,70	-25,14	1,97
Diferencia respecto del placebo (CI del 95%)*	-17,26 [†] (-20,65; -13,87)		-13,88 [‡] (-16,37; -11,39)		-27,11 [‡] (-32,10; -22,04)	

CI: intervalo de confianza; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; ULN: límite superior normal; LDL: lipoproteína de baja densidad

* Media del mínimo cuadrado de la diferencia de tratamientos.

[†] p<0,0001 (tratamiento versus comparador).

[‡] p<0,001 (tratamiento versus comparador).

[§] Terapia de rescate: uso de transfusión de eritrocitos, ESA o hierro IV. ANDES: en las primeras 52 semanas de tratamiento; OLYMPUS: durante el transcurso del tratamiento; ALPS: durante 2 años de tratamiento.

[¶] El Conjunto de Análisis Completo (FAS) consistió en todos los pacientes aleatorizados que recibieron por lo menos una dosis del medicamento en estudio y tuvieron al menos un valor de Hb posterior a la dosis.

[#] Desde el inicio (basal) hasta la Semana 24 en el estudio OLYMPUS.

^b Los valores de LDL en el estudio ALPS se convirtieron de mmol/l a mg/dl usando un factor de 38,67.

Proporción de tiempo total/sujetos con Hb ≥10 g/dl

En el estudio ANDES, la proporción de pacientes con Hb ≥10 g/dl promediada en las Semanas 28 a 36 fue significativamente mayor desde un punto de vista estadístico con EVRENZO que con placebo (77% versus 18%); la razón de posibilidades u oportunidad relativa (odds ratio) entre los grupos fue de 15 (CI del 95%: 11,8; 22,2; p<0,0001).

En el estudio OLYMPUS, la proporción del tiempo total de valores de Hb ≥10 g/dl promediados en las Semanas 28 a 52 fue significativamente mayor desde un punto de vista estadístico con EVRENZO que con placebo (82% versus 33%); la diferencia entre los grupos fue del 50% (CI 95%: 47, 52; p<0,001).

Transfusión de eritrocitos

En los estudios clínicos individuales en pacientes no dependientes de diálisis (NDD) y en el conjunto de estudios NDD, los requerimientos de transfusión de eritrocitos resultó significativamente inferior desde un punto de vista clínico y estadístico en pacientes tratados con roxadustat comparado con placebo (consulte la Tabla 6).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 6: Requerimientos de transfusión de eritrocitos en los estudios controlados con placebo en pacientes tratados con EVRENZO no sometidos a diálisis (Intención de tratar)

	ANDES		OLYMPUS		ALPS*	
	EVRENZO	Placebo	EVRENZO	Placebo	EVRENZO	Placebo
Proporción de pacientes que recibieron al menos 1 transfusión de eritrocitos en las primeras 52 semanas (%)	6%	15%	13%	23%	9%	19%
Reducción del riesgo (EVRENZO versus placebo)	74%		63%		66%	
HR (CI del 95%)	0,26 (0,17; 0,41)		0,37 (0,3; 0,44)		0,34 (0,21; 0,55)	

* El análisis se consideró a *posteriori* debido a que no era una variable especificada previamente del estudio clínico.

HR: tasa de riesgos instantáneos (hazard ratio); CI: intervalo de confianza

En el conjunto NDD, un 5% comparado con un 15% de pacientes con roxadustat y placebo, respectivamente, recibieron una transfusión de eritrocitos en las primeras 52 semanas de tratamiento (HR: 0,26, CI del 95%: 0,21; 0,32).

Terapia de rescate con hierro IV y ESA

En el estudio OLYMPUS, una proporción menor de pacientes del grupo con EVRENZO recibió hierro IV (4%) o un ESA (5%) comparado con el grupo con placebo (8% y 24%, respectivamente). Con EVRENZO se alcanzó una reducción del riesgo de 59% y 87% de recibir hierro IV y análogo de la eritropoyetina como terapia de rescate, respectivamente, comparado con placebo.

En el estudio ANDES, una proporción menor de pacientes del grupo con EVRENZO recibió hierro IV (1%) o un ESA (1%) comparado con el grupo con placebo (4% y 11%, respectivamente) en las primeras 24 semanas de tratamiento. Con EVRENZO se alcanzó una reducción del riesgo de 72% y 96% de recibir hierro IV y análogo de la eritropoyetina como terapia de rescate, respectivamente, comparado con placebo.

En el estudio ALPS, una proporción menor de pacientes del grupo con EVRENZO recibió hierro IV (6%) o un ESA (5%) comparado con el grupo con placebo (9% y 32%, respectivamente). Con EVRENZO se alcanzó una reducción del riesgo de 46% y 90% de recibir hierro IV y análogo de la eritropoyetina como terapia de rescate, respectivamente, comparado con placebo.

Disminución de eGFR respecto del inicio (basal)

En los análisis combinados a *posteriori* de pacientes no dializados con una eGFR basal de 15 ml/min/1,73m² y superior, y excluyendo las mediciones posteriores al inicio de la diálisis, el tratamiento con EVRENZO resultó en una disminución más lenta del eGFR desde el inicio (basal) hasta la Semana 52 en 1,6 ml/min/1,73 m² comparado con placebo (p<0,01).

Resultados reportados por el paciente

Los análisis combinados de pacientes no dializados con EVRENZO versus pacientes con placebo mostraron mejorías estadísticamente significativas desde el inicio (basal) hasta la Semana 12 en los dominios de calidad de vida relacionada con la salud pertinentes a la anemia en CKD que recoge los síntomas de fatiga, baja energía y debilidad, cuya severidad varía con el grado de anemia. Las mejorías se evidenciaron en el subpuntaje de SF-36 de 'Vitalidad' (p<0,001), subpuntaje del SF-36 'Función física' (p=0,031), puntaje total de FACT-An (p=0,005) y puntaje de la subescala de anemia FACT-An (p<0,001 nominal).

Eficacia en pacientes anémicos con CKD sometidos a diálisis

En 3 estudios aleatorizados, abiertos, controlados con agente activo (HIMALAYAS, ROCKIES y SIERRAS) se evaluó la seguridad y eficacia de EVRENZO en el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con CKD sometidos a diálisis (incluyendo diálisis esporádica o estable).

Todos los pacientes sometidos a diálisis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

En el estudio HIMALAYAS, se evaluaron 1043 pacientes sometidos esporádicamente a diálisis con una indicación de tratamiento que incluía una eritropoyetina y hemodiálisis o diálisis peritoneal ya iniciada para la enfermedad renal en etapa terminal, dentro de las 4 meses anteriores a la aleatorización, estos pacientes recibieron ya sea EVRENZO (N=522) o epoetina alfa (N=521) durante un máximo de 3 años. La dosis de inicio de EVRENZO fue de 70 mg o 100 mg 3 veces por semana sobre la base del peso corporal. Los pacientes en el grupo con control activo continuaron con el régimen de administración de epoetina alfa de acuerdo con lo indicado en el Inserto del Envase para los EE.UU. de epoetina alfa. Después de alcanzar un valor de Hb entre 10 y 12 g/dl, los pacientes ingresaron a la fase de mantención en la que se ajustó la dosis de acuerdo con el algoritmo de administración (consulte la sección 4.2). Se permitió ajustar la dosis cada 4 semanas, excepto cuando la Hb aumentó en más de 2 g/dl durante 4 semanas, en cuyo caso se pudo ajustar en cualquier momento. EVRENZO se administró 3 veces por semana durante todo el período de tratamiento, excepto si el paciente requirió una dosis < 20 mg 3 veces por semana, en cuyo caso se pudo reducir la frecuencia de la dosis. El valor medio de la dosis semanal de EVRENZO 3 veces por semana durante el transcurso del estudio fue de 260 mg y el valor medio de la dosis semanal de epoetina alfa fue de 8989 UI. En ambos grupos de tratamiento, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento prematuramente fue de 41%.

En el estudio ROCKIES, 2106 pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal que fueron tratados previamente con un análogo de la eritropoyetina (ESA) o tenían una indicación de tratamiento con un ESA fueron evaluados y recibieron ya sea EVRENZO (N=1051) o epoetina alfa (N=1055) durante un máximo de 4 años. En el caso de los pacientes aleatorizados a EVRENZO que estaban siendo tratados con un ESA al ingresar al estudio, la dosis de inicio de EVRENZO se determinó usando una tabla de conversión basada en la dosis previa promedio del ESA semanal/mensual del paciente y la Hb basal; en el caso de los pacientes no tratados previamente con un ESA, la dosis de inicio de EVRENZO (70 mg o 100 mg 3 veces por semana) se determinó mediante un esquema escalonado de administración basado en el peso corporal. Posteriormente se ajustó la dosis de EVRENZO para alcanzar y mantener un nivel de Hb de 11 ± 1 g/dl de acuerdo con el algoritmo de administración (consulte la sección 4.2). Se permitió ajustar la dosis cada 4 semanas, excepto en el caso de una eritropoyesis excesiva, en cuyo caso se pudo ajustar la dosis en cualquier momento. EVRENZO se administró 3 veces por semana durante todo el período de tratamiento, excepto si el paciente requirió una dosis < 20 mg 3 veces por semana, en cuyo caso se pudo reducir la frecuencia de la dosis a 20 mg dos o una vez por semana. El valor medio de la dosis semanal de EVRENZO 3 veces por semana durante el transcurso del estudio fue de 281 mg y el valor medio de la dosis semanal de epoetina alfa fue de 8656 UI. La proporción de pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento fue ligeramente más alto en el grupo que recibió EVRENZO (34%) comparado con el grupo con epoetina alfa (24%).

En el estudio SIERRAS, se evaluaron 741 pacientes de EE.UU. con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal tratados con un ESA, los pacientes recibieron ya sea EVRENZO (N=370) o epoetina alfa (N=371) por un máximo 3 años. La dosis de inicio de EVRENZO se determinó usando una tabla de conversión basada en la dosis promedio recetada de ESA durante las últimas 4 u 8 semanas antes de la aleatorización, dependiendo del análogo de epoetina. La epoetina alfa se administró 3 veces por semana por vía intravenosa (para pacientes con hemodiálisis) o subcutánea (para pacientes con diálisis peritoneal). Los niveles de HB del paciente se mantuvieron posteriormente en aproximadamente 11 g/dl usando una algoritmo de administración (consulte la sección 4.2). EVRENZO se administró 3 veces por semana durante todo el período de tratamiento, excepto si el paciente requirió una dosis < 20 mg 3 veces por semana, en cuyo caso se pudo reducir la frecuencia de la dosis. El valor medio de la dosis semanal de EVRENZO 3 veces por semana durante el transcurso del estudio fue de 336 mg y el valor medio de la dosis semanal de epoetina alfa fue de 11516 UI. La proporción de pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento fue más alto en el grupo que recibió EVRENZO (66%) comparado con el grupo con epoetina alfa (51%).

Los pacientes incluidos en los estudios de diálisis descritos anteriormente fueron pacientes dependientes de diálisis estable (SDD) (61%) que estaban siendo sometidos a diálisis por más de 4 meses previo a la aleatorización (valor mediana del tiempo con diálisis de aproximadamente 4 años) y pacientes sometidos a diálisis esporádica (39%) durante un máximo de 4 meses antes de la aleatorización. La mayor parte de los pacientes SDD (92%) estaban recibiendo un ESA (período basal). Las dosis basales de ESA fueron en general bajas (83% de los pacientes con ESA en el período basal estaban con una dosis equivalente de EPO ≤ 150 UI/kg/semana), y los valores basales de hemoglobina fueron $\geq 8,0$ g/dl y $\geq 10,0$ g/dl en el 95% y 64% de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

pacientes, respectivamente. Por el contrario, la mayoría de los pacientes sometidos a diálisis esporádica (61%) no estaban con ESA en el período basal y los valores basales Hb fueron en general bajos en estos pacientes, con 23,5% y 85% de los valores <8,0 g/dl y <10,0 g/dl, respectivamente.

En cada uno de los 3 estudios en pacientes anémicos con CKD sometidos a diálisis, los datos demográficos basales y las características basales de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La Tabla 7 entrega un resumen de los datos demográficos y las características de la enfermedad al ingresar al estudio de los pacientes inscritos en estos estudios.

Tabla 7: Datos demográficos basales y características basales de la enfermedad en pacientes sometidos a diálisis (Intención de tratar)

	HIMALAYAS (N=1043)	ROCKIES (N=2106)	SIERRAS (N=741)
Valor medio de la edad (años)	54	54	58
Mín; Máx (años)	18; 92	18; 94	22; 92
Sexo (%)			
Masculino	59%	59%	54%
Femenino	41%	41%	46%
Raza (%)			
Blanca	78%	57%	47%
Asiática	9%	19%	5%
Negra o afroamericana	9%	15%	42%
Etnia (%)			
Hispana	17%	26%	36%
Región (%)			
EE.UU.	24%	37%	100%
Fuera de EE.UU.	76%	63%	0%
Valor medio del peso corporal (kg)	76,4	75,1	85,5
Nivel medio de hemoglobina (g/dl)	8,4	10,0	10,3
Pacientes con hsCRP basal >ULN (%)	44%	42%*	49%
Estado basal de repleción de hierro (%) [†]	78%	No evaluado [†]	98%
Valor medio de la duración de la diálisis (años)	n/a	3,1	4,0
Modalidad de la diálisis			
Hemodiálisis	89%	89%	96%
Diálisis peritoneal	11%	11%	4%
Proporción de pacientes con diabetes mellitus (Tipo 1 y 2)	39%	43%	68%
Etiología más probable de la CKD			
Nefropatía diabética	35%	31%	57%
Nefropatía hipertensiva	34%	18%	56%

hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TSAT: saturación de transferrina; CKD: enfermedad renal crónica; n/a: no aplicable.

* 625 pacientes con hsCRP >ULN de los 1486 pacientes con niveles de hsCRP registrados en el período basal.

En los estudios HIMALAYAS y SIERRAS, la repleción de hierro se definió como ferritina ≥ 100 ng/ml y TSAT $\geq 20\%$. En el estudio ROCKIES, los datos de repleción de hierro no se recopilaron en el período basal; todos los pacientes debían contar niveles máximos de hierro durante el período de selección.

En los tres estudios en pacientes sometidos a diálisis, EVRENZO demostró superioridad respecto a epoetina alfa en el principal criterio de valoración del cambio respecto del valor basal en la Hb promediada durante las Semana 28 a 52. Consulte la Tabla 8. En el análisis combinado de los estudios en pacientes sometidos a diálisis, la diferencia de tratamiento entre EVRENZO y epoetina alfa en el valor medio del cambio respecto del valor basal en la Hb promediada durante las Semana 28 y 52 fue 0,26 g/dl (CI del 95%: 0,2; 0,33; $p < 0,0001$). El valor medio del cambio respecto del valor basal en la Hb con EVRENZO comparado con epoetina alfa fue consistente en la mayor parte de los subgrupos definidos previamente, incluyendo las categorías etarias, de género, raza, estado del hierro en la situación basal, historial de diabetes, niveles basales de hsCRP, niveles de Hb y eGFR. El valor medio de la dosis semanal de EVRENZO permaneció estable con el transcurso del tiempo y el efecto de EVRENZO sobre la Hb se mantuvo en dosis estables durante un máximo de 4 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 8: Resultados en la Semana 52 de los estudios controlados con agente activo de EVRENZO en pacientes sometidos a diálisis (Intención de tratar)

	HIMALAYAS		ROCKIES		SIERRAS	
	EVRENZO N=522	Epoetina alfa N=521	EVRENZO N=1051	Epoetina alfa N=1055	EVRENZO N=370	Epoetina alfa N=371
Hb (g/dl)						
Valor medio basal de Hb	8,43	8,46	10,01	10,04	10,30	10,31
Cambio respecto del valor basal en la Hb promediada durante las Semanas 28 a 52 (valor medio ajustado)	2,38	2,20	0,77	0,68	0,28	-0,19
Diferencia respecto a epoetina alfa (CI del 95%)*	0,18 [†] (0,08, 0,29)		0,09 [‡] (0,01, 0,18)		0,48 [§] (0,37, 0,59)	
Valor medio del uso mensual de hierro IV(mg) por mes de exposición del paciente[¶]	59,08	63,99	58,71	91,37	31,52	51,67
Diferencia respecto a epoetina alfa (CI del 95%)*	n/a [#]		n/a [#]		-20,14 [†] (-33,84, -6,45)	
Cambio respecto del valor basal en la Hb en pacientes con hsCRP basal >ULN (g/dl)^b (valor medio ajustado)	N=228 2,34	N=222 2,48	N=306 0,80	N=319 0,59	N=189 0,55	N=176 -0,14
Diferencia respecto a epoetina alfa (CI del 95%)*	0,02 ^b (-0,17, 0,22)		0,20 ^{‡,b} (0,04, 0,36)		0,69 ^{§,b} (0,50, 0,87)	
Cambio respecto del valor basal en la LDL (mg/dl) (valor medio ajustado)^à	-25,76	-7,42	-14,54	-1,76	-12,23	2,44
Diferencia respecto a epoetina alfa (CI del 95%)*	-18,34 [§] (-21,45, -15,23)		-12,79 [†] (-15,08, -10,49)		-14,67 [§] (-17,64, -11,70)	

ESA: agente estimulante de la eritropoyesis; CI: intervalo de confianza; IV: intravenoso; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; ULN: límite superior normal; LDL: lipoproteína de baja densidad; n/a: no aplicable.

* Valor medio de los mínimos cuadrados de la diferencia de tratamiento.

[†] p<0,001 (tratamiento versus comparador).

[‡] p<0,05 (tratamiento versus comparador).

[§] p<0,0001 (tratamiento versus comparador).

[¶] HIMALAYAS y SIERRAS (Conjunto completo de análisis): Hierro IV usado durante las semanas 28 a 52. ROCKIES: Hierro IV usado en la Semana 36 hasta el término del estudio.

[#] no aplicable, puesto que no se llevó a cabo ningún análisis no paramétrico (prueba de suma de rangos Wilcoxon).

^b HIMALAYAS y SIERRAS: cambio respecto del valor basal en la Hb promediada durante las semanas 18 a 24 (conjunto completo de análisis). ROCKIES: cambio respecto del valor basal en la Hb promediada durante las semanas 28 a 52.

^β En el caso de pacientes con hsCRP basal >ULN, las dosis de EVRENZO y los valores medio de los niveles de Hb se mantuvieron relativamente estables durante el transcurso del tiempo. Fue necesario aumentar las dosis de ESA para mantener los niveles medio de Hb.

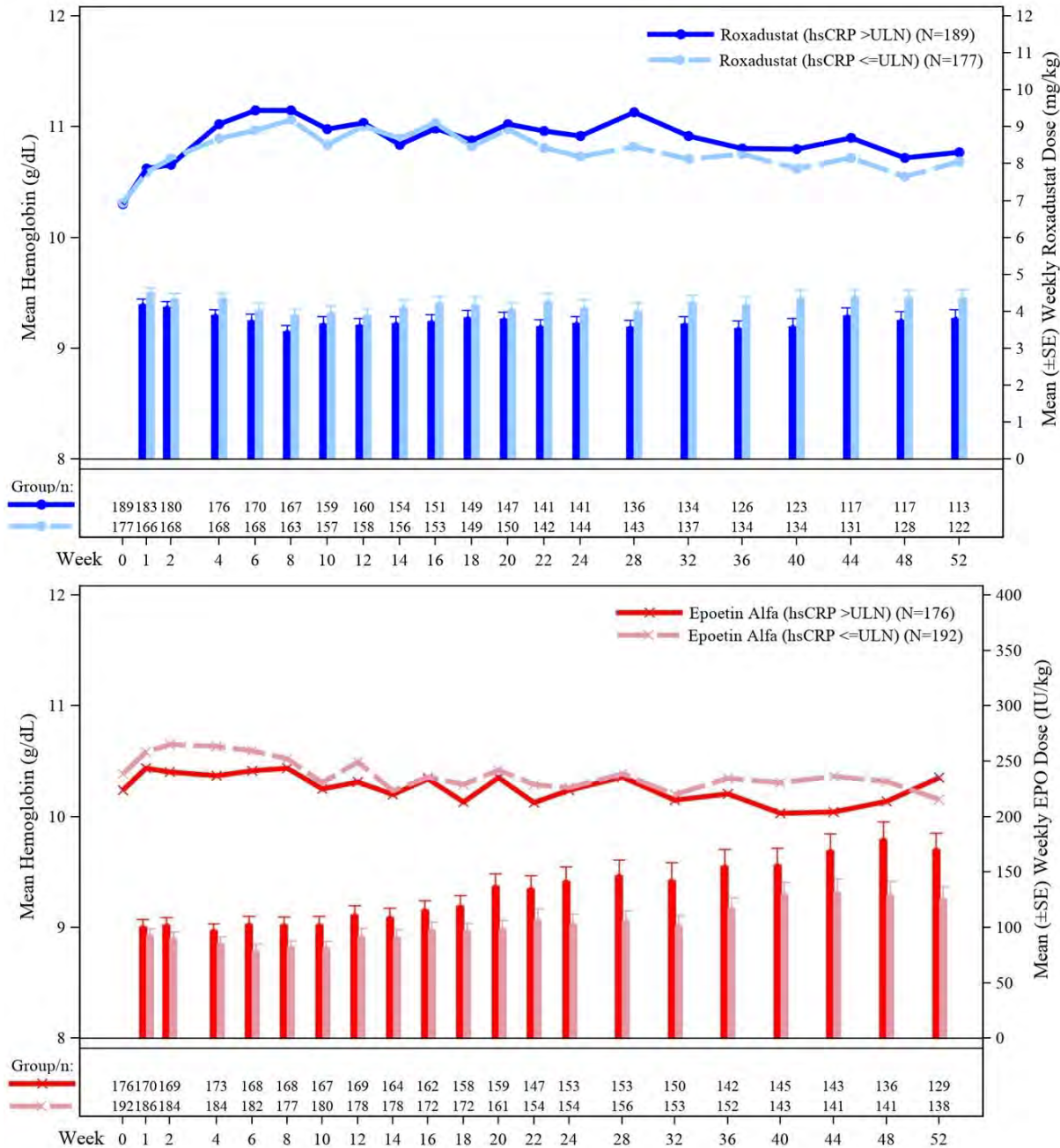
^à Cambio respecto del valor basal en el promedio de las semanas 12 a 24 y conjunto completo de análisis para HIMALAYAS; Cambio respecto del valor basal en el promedio de las semanas 12 a 28 y conjunto completo de análisis para SIERRAS; cambio respecto del valor basal hasta la Semana 24 para ROCKIES.

Niveles de hemoglobina y requerimientos de dosis durante el transcurso del tiempo en pacientes dializados, mediante inflamación basal (proteína C reactiva, CRP elevada o no CRP normal)

En el estudio SIERRAS (EE.UU.) en pacientes dializados, EVRENZO elevó y mantuvo los niveles de Hb con valores medio de la dosis estables durante el transcurso del tiempo independiente del estado de inflamación basal, según aquello medido mediante los niveles de CRP (Figura 1 y 2). Los requerimientos de dosis de EVRENZO no se vieron afectados por la inflamación y el efecto de roxadustat se mantuvo con el transcurso del tiempo, ya que se mantuvieron los niveles medio de Hb.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Figura 1: Valor medio de la Hb y dosis media semanal durante el transcurso del tiempo en pacientes con EVRENZO (Figura 1, arriba) y Epoetina Alfa (Figura 2, abajo) mediante hsCRP basal ≤ ULN o >ULN (SIERRAS)



Conjunto Completo de Análisis

hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; SE: error estándar; ULN: límite superior normal.

Proporción del tiempo total/sujetos con Hb >10 g/dl

En el estudio ROCKIES, la proporción del tiempo total con valores promediados de Hb ≥10 g/dl durante las Semanas 28 a 52 fue significativamente mayor desde un punto de vista estadístico con EVRENZO que con epoetina alfa (79% versus 76%; CI del 95%: 0, 5, p<0,05).

En el estudio SIERRAS, la proporción de pacientes con valores medio promediados de Hb ≥10 g/dl durante las Semanas 28 a 52 independiente de la terapia de rescate fue significativamente mayor desde un punto de vista estadístico con EVRENZO que con epoetina alfa (66% versus 59%; CI del 95%: 0,9; 14,3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Proporción de pacientes que requirieron al menos una transfusión de eritrocitos

La proporción de pacientes que requirieron al menos una transfusión de eritrocitos en las primeras 52 semanas fue de 9,8 con EVRENZO comparado con 13,2% con epoetina alfa ($p < 0,001$) en ROCKIES, 12,5% con EVRENZO comparado con 21,1% con epoetina alfa ($p < 0,05$) en SIERRAS y 7,3% con EVRENZO comparado con 6,4% con epoetina alfa en HIMALAYAS. En la población combinada de pacientes dependientes de diálisis, las proporciones fueron 9,5% versus 12,8% ($p = 0,046$) para EVRENZO y epoetina alfa, respectivamente.

Niveles de hepcidina

El cambio promedio respecto del período basal en la Semana 24 en los niveles de hepcidina en la población dependiente de diálisis fue de -60,4 mcg/l (N=1326) en el grupo combinado que recibió EVRENZO versus -34,1 mcg/l (N=1361) en el grupo combinado con epoetina alfa. La media de los mínimos cuadrados [CI del 95%] de la diferencia del tratamiento (EVRENZO - epoetina alfa) fue -23,7 mcg/l [-32,60, -14,74; $p < 0,0001$ nominal], demostrando que EVRENZO redujo la hepcidina sérica comparado con epoetina alfa en pacientes con CKD sometidos a diálisis.

Pacientes sometidos a diálisis esporádica

El subgrupo de pacientes anémicos debido a CKD (N=1530) sometidos a diálisis esporádica consistió de casi todos los pacientes que participaron en el estudio HIMALAYAS (99,6%) y los pacientes elegibles de los estudios ROCKIES y SIERRAS (14,1% y 9,6%, respectivamente). Los pacientes recibieron ya sea EVRENZO (N=760) o epoetina alfa (N=770). Al ingresar al estudio, el valor medio de la edad fue de 54 años (rango: 18 a 92 años); la población estaba conformada por un 61% de hombres, 66% de raza blanca, 16% de asiáticos y 9% de raza negra o afroamericana; un 22% de los pacientes eran hispanos. El valor medio de la Hb basal fue de 8,8 g/dl y el valor medio del peso corporal fue de 74,6 kg. En el período basal, la proporción de pacientes sometidos a hemodiálisis, con hsCRP > ULN y niveles máximo de hierro fueron 89%, 38% y 79%, respectivamente. Un 42% de los pacientes tenían antecedentes de diabetes al ingresar al estudio (basal). Las etiologías más probables de la CDK fueron nefropatía diabética (36%) y nefropatía hipertensiva (31%). El valor medio de la dosis semanal de EVRENZO 3 veces por semana en este subgrupo de pacientes durante el período de tratamiento fue de 267 mg comparado con 9257 UI para epoetina alfa. La proporción de pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento fue similar en los grupos que recibieron EVRENZO y epoetina alfa (34% versus 32%, respectivamente).

En la combinación de pacientes con diálisis esporádica, EVRENZO demostró superioridad respecto a epoetina alfa en el principal criterio de valoración del cambio medio respecto del valor basal de la Hb promediada durante las Semanas 28 a 52, independiente de la terapia de rescate. Consulte la Tabla 9. El valor medio de la dosis semanal de EVRENZO permaneció estable con el transcurso del tiempo y el efecto de EVRENZO sobre la Hb se mantuvo en dosis estables durante un máximo de 4 años.

Tabla 9: Resultados en la Semana 52 en la combinación de pacientes con diálisis esporádica en los estudios HIMALAYAS, ROCKIES y SIERRAS (Intención de tratar)

	EVRENZO N=760	Epoetina Alfa N=770
Hb (g/d)		
Valor medio de la Hb basal	8,82	8,86
Cambio respecto del valor basal en la Hb promediada durante las Semanas 28 a 52 (valor medio ajustado)	1,90	1,67
Diferencia respecto a epoetina alfa (CI del 95%)*	0,22 [†] (0,05; 0,40)	
Cambio respecto del valor basal en la Hb promediada durante las Semanas 18 a 24 en pacientes con hsCRP basal >ULN (g/dl)[‡] (valor medio ajustado)	N=284 1,93	N=295 1,66
Diferencia respecto a epoetina alfa (CI del 95%)*	0,27 [§] (-0,04; 0,58)	
Valor medio del hierro IV usado mensualmente durante las Semanas 28 a 52 (mg por mes de exposición del paciente)[‡]	62,52 [¶]	89,65
Cambio respecto del valor basal en la LDL (mg/dl) promediada	-23,60	-6,10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Tabla 9: Resultados en la Semana 52 en la combinación de pacientes con diálisis esporádica en los estudios HIMALAYAS, ROCKIES y SIERRAS (Intención de tratar)

	EVRENZO N=760	Epoetina Alfa N=770
durante las Semanas 12 a 28* (valor medio ajustado)		
Diferencia respecto a epoetina alfa (CI del 95%)*	-17,50 [†] (-22,22; -12,78)	

CI: intervalo de confianza; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; ULN: límite superior normal; IV: intravenoso, LDL: lipoproteína de baja densidad.

* Diferencia en los cambios medio de los mínimos cuadrados.

[†] p=0,0130

[‡] Conjunto completo de análisis

[§] p=0,0864

[¶] p<0,0001.

Proporción de pacientes que recibieron transfusión de eritrocitos durante el estudio

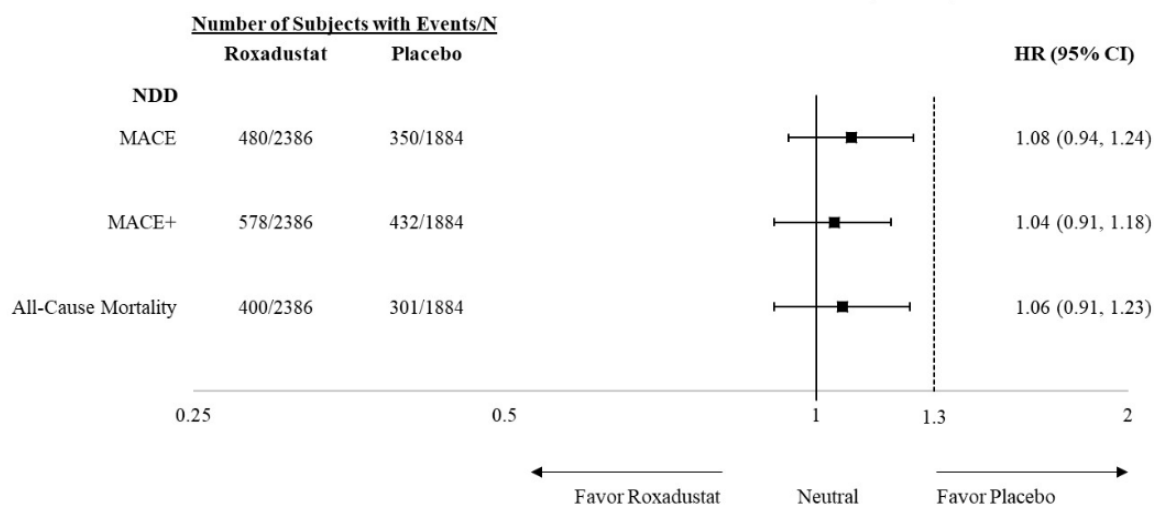
En el subgrupo de pacientes sometidos a diálisis esporádica, una proporción similar de pacientes de ambos grupos de tratamiento recibieron transfusiones de eritrocitos (6,1% con EVRENZO comparado con 6,7% con epoetina alfa).

Seguridad cardiovascular

Pacientes no dializados

Los eventos cardiovasculares y fallecimientos se adjudicaron a Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores (MACE - muerte debida a toda causa, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), MACE+ (muerte debida a toda causa, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca que requirió hospitalización y angina inestable que requirió hospitalización) y mortalidad por cualquier causa en 4270 pacientes (conjunto de análisis con intención de tratar) incluidos en los 3 estudios combinados aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de EVRENZO en pacientes dependientes de diálisis. Se ha establecido la seguridad cardiovascular de EVRENZO en pacientes no dializados aleatorizados para recibir EVRENZO comparado con placebo. El riesgo de MACE, MACE+ o muerte por cualquier causa es similar entre los grupos de tratamiento (EVRENZO comparado con placebo); los tres criterios de valoración tienen tasas de riesgos instantáneos (hazard ratios) cercanas a 1,0, donde el límite superior del intervalo de confianza del 95% está por debajo del margen de referencia de no inferioridad de 1,3 (ver la Figura 3).

Figura 3: Seguridad cardiovascular en los estudios controlados con placebo de pacientes no dializados



HR: Tasa de riesgos instantáneos; CI: intervalo de confianza; NDD: no dependiente de diálisis

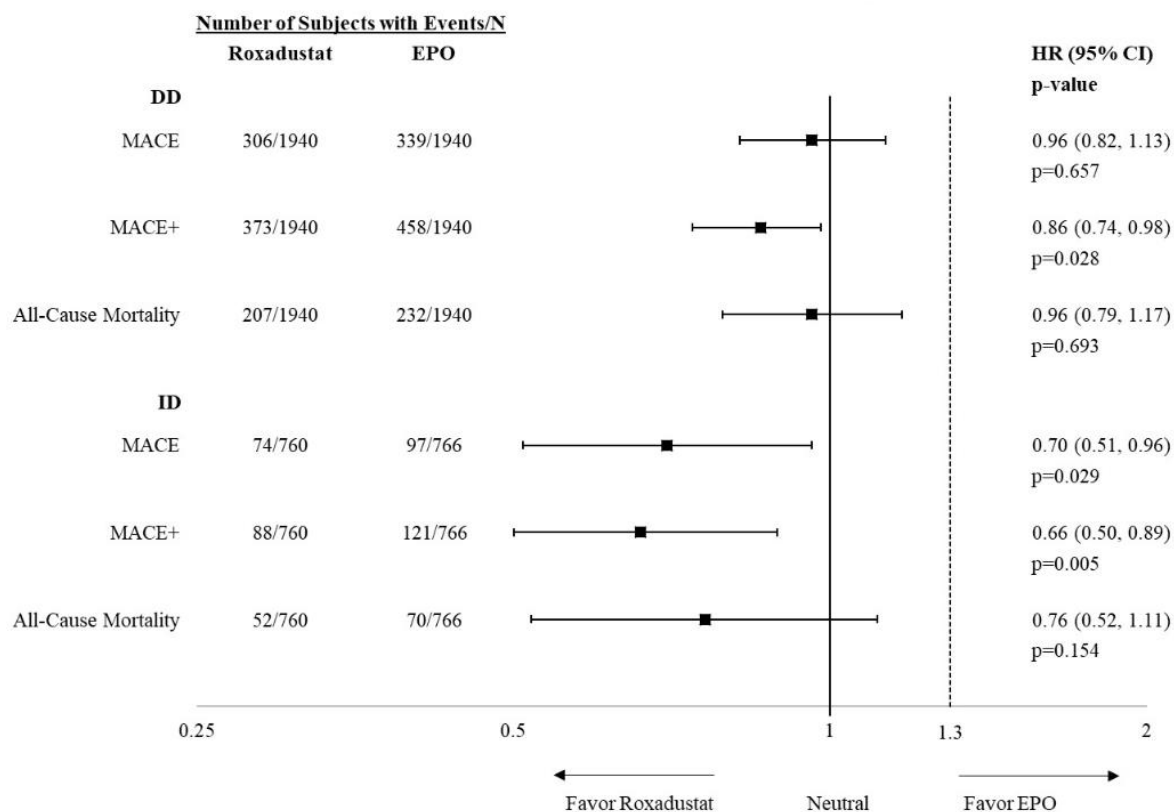
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Pacientes dependientes de diálisis

Los eventos cardiovasculares y fallecimientos fueron adjudicados como MACE, MACE+ y cualquier causa de muerte en los 3880 pacientes (en tratamiento + conjunto de análisis de 7 días) incluidos en el grupo total combinado de seguridad en diálisis que consistió de 3 estudios aleatorizados, abiertos, controlados con agente activo, de EVRENZO en pacientes dependientes de diálisis (incluyendo pacientes con diálisis estable y con diálisis esporádica) usando epoetina alfa como comparador activo. Se estableció la seguridad cardiovascular de EVRENZO comparado con epoetina alfa en la población total con diálisis. Los pacientes con diálisis que reciben EVRENZO presentan un riesgo menor de MACE+ y ningún aumento del riesgo de MACE+ o de muerte por cualquier causa comparado con epoetina alfa; los tres criterios de valoración presentan tasas de riesgos instantáneos (hazard ratios) por debajo de 1,0 con límites superiores del CI del 95% por debajo del margen de referencia de no inferioridad de 1,3. El criterio de valoración de MACE+ presenta una tasa de riesgos instantáneos con límites superiores del CI del 95% por debajo de 1,0 (ver la Figura 4).

Se estableció la seguridad cardiovascular de EVRENZO comparado con epoetina alfa en el subgrupo de pacientes sometidos a diálisis esporádica. Los pacientes sometidos a diálisis esporádica que reciben EVRENZO presentan un riesgo menor de MACE y MACE+ y una tendencia hacia una reducción del riesgo de muerte por cualquier causa comparado con epoetina alfa (HR: 0,76; CI del 95%: 0,52; 1,11) ver Figura 4.

Figura 4: Seguridad cardiovascular en los estudios controlados con agente activo de pacientes sometidos a diálisis



HR: Tasa de riesgo instantáneo (hazard ratio), CI: Intervalo de confianza, DD: dependiente de diálisis, ID: Diálisis esporádica

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición plasmática a roxadustat (área bajo la curva concentración plasmática del medicamento en función del tiempo [AUC] y concentraciones plasmáticas máximas [C_{max}]) es proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico de dosis recomendado. En un régimen de administración de tres veces por semana, las concentraciones plasmáticas de roxadustat en el estado estacionario se alcanzan dentro de una semana (3 dosis) con mínima acumulación. La farmacocinética de roxadustat no cambia durante el transcurso del tiempo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**Absorción**

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) usualmente se observan transcurridas 2 horas desde la administración de la dosis en ayunas.

Efecto del alimento

EVRENZO se puede administrar con o sin alimento. La administración de EVRENZO con un desayuno alto en calorías y grasas que incluye derivados de la leche disminuye la C_{max} de roxadustat en un 25% pero no altera el AUC de acuerdo con aquello comparado en ayunas (consulte la sección 4.2).

Distribución

Roxadustat se une altamente a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente en un 99%), principalmente la albúmina.

Metabolismo

El metabolismo de roxadustat es mediado principalmente por CYP2C8 y UGT1A9 (ensayos *in vitro*). Roxadustat es metabolizado principalmente a hidroxí-roxadustat y roxadustat- *O*-glucuronido. En sujetos sanos, el roxadustat inalterado fue el principal componente circulante en el plasma humano; ningún metabolito detectado en plasma humano dio cuenta de más del 10% de la exposición total del material relacionado con el medicamento y no se observó ningún metabolito humano específico.

El clearance (depuración) corporal total aparente (CL/F) de roxadustat es 1,1 l/h en pacientes con CKD no sometidos a diálisis y 1,4 l/h en pacientes con CKD sometidos a diálisis. La hemodiálisis removió 3,0 a 4,6 % de la dosis.

Excreción

El valor medio de la vida media efectiva ($t_{1/2}$) de roxadustat es aproximadamente de 15 horas en pacientes con CKD y la principal ruta de eliminación es el metabolismo.

Al administrar roxadustat radiomarcado por vía oral a pacientes sanos, el valor medio de la recuperación de la radioactividad fue de 96% (50% en heces, 46% en orina). En orina, aproximadamente el 3% de la dosis se excreta como medicamento original. En las heces, aproximadamente el 28% de la dosis se excreta como medicamento original.

Poblaciones especiales:

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de roxadustat sobre la base de la edad, sexo, raza, peso corporal, función renal (eGFR) en pacientes con anemia debida a CKD sometidos o no a diálisis.

Población pediátrica

EVRENZO no se ha evaluado en la población pediátrica.

Hemodiálisis

Después de una dosis única de 1 o 2 mg/kg en pacientes dependientes de diálisis, no se observaron diferencias marcadas en los valores de los parámetros farmacocinéticos al administrar roxadustat 1 hora después de la hemodiálisis o 2 horas antes del inicio de la diálisis. EVRENZO se puede administrar antes o después de la diálisis, ya que la diálisis no causa cambios clínicamente relevantes en el clearance (depuración) de roxadustat.

Insuficiencia hepática

Después de una dosis única de 100 mg de roxadustat, el valor medio del AUC de roxadustat fue un 23% más alto y el valor medio de la C_{max} un 16% más bajo en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y función renal normal comparado con sujetos con funciones hepáticas y renales normales. La fracción no enlazada de roxadustat aumentó en sujetos con insuficiencia hepática moderada comparado con sujetos sanos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRI MIDOS RECUBIERTOS 50 mg

equivalentes (1,1% versus 0,8%), lo que resultó en un aumento marcado (70%) del valor medio de la exposición al compuesto no enlazado.

No se ha estudiado la farmacocinética de roxadustat en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

Interacciones medicamentosas:

Determinación in vitro de las interacciones medicamentosas:

Se ha observado *in vitro* que roxadustat es un sustrato de las enzimas CYP2C8 y UGT1A9, así como también de la proteína (BCRP) de resistencia del cáncer de mama, del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, del transportador de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3. Roxadustat *in vitro* es un inhibidor de CYP2C8, BCRP, OATP1B1 y OAT3. En concentraciones clínicamente relevantes, roxadustat *in vitro* no mostró ninguna inhibición de otras enzimas CYP metabolizadoras ni de transportadores.

5.3 Datos preclínicos de seguridad**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

Roxadustat no indujo tumores en ratones ni ratas con ninguna de las dosis evaluadas en los estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración. Las dosis orales en ratones fueron de 15, 30 y 60 mg/kg tres veces por semana y las dosis orales en la rata fueron 2,5; 5 y 10 mg/kg tres veces por semana. Se evaluaron en ratones y ratas la exposición con las dosis más altas, que fueron aproximadamente dos veces la exposición humana con la Dosis Humana Máxima Recomendada (MRHD).

Roxadustat resultó negativo en la prueba Ames *in vitro* de mutagenicidad, en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos de sangre periférica y en una prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones con dosis de hasta 500 mg/kg.

En estudios en animales no hubo señales de carcinogenicidad ni de mutagenicidad, lo que sugiere que roxadustat no representa un riesgo genotóxico para los seres humanos.

En un estudio de fertilidad y en el desarrollo embrionario temprano en ratas, la fertilidad de los machos no se vio afectada por dosis de roxadustat de hasta 30 mg/kg o aproximadamente cuatro veces la exposición humana con la dosis humana máxima recomendada (MRHD). Con esta dosis en hembras no se observó ningún efecto sobre el ciclo estral, apareamiento ni fertilidad, pero hubo un aumento en el número de embriones no viables y pérdidas posteriores a la implantación comparado con los animales control. El nivel sin efecto adverso en la reproducción materna fue de 15 mg/kg o aproximadamente dos veces la exposición humana con la MRHD.

Toxicología y farmacología en animales

En un estudio en rata sobre el desarrollo embrionario y fetal, se observó toxicidad materna (disminución de la ingesta de alimento y del peso corporal) con dosis de roxadustat de 30 mg/kg o aproximadamente cuatro veces la exposición humana con la MRHD. Esta dosis se acompañó por disminución del peso corporal fetal y aumentos de los pesos placentarios. El nivel sin efecto adverso sobre la madre y el desarrollo embrionario y fetal fue de 15 mg/kg después de la administración diaria, lo que corresponde a aproximadamente dos veces la exposición humana con la MRHD.

En conejos, no hubo efectos adversos sobre el desarrollo embrionario y fetal con dosis diarias de roxadustat de hasta 100 mg/kg, lo que corresponde a aproximadamente tres veces la exposición humana con la MRHD. Sin embargo, con dosis diarias de 35 mg/kg o mayores (equivalente a aproximadamente la exposición humana con la MRHD), hubo una reducción del aumento del peso corporal materno, disminución del peso corporal y un aumento de la incidencia de abortos. El nivel sin efecto adverso en conejas preñadas fue de 15 mg/kg diarios, por debajo de la exposición humana con la MRHD.

En un estudio pre y postnatal en la rata, las ratas madre recibieron dosis diarias de roxadustat de 5, 10 y 20 mg/kg desde el día 7 de gestación hasta el día 20 posterior al nacimiento. Hubo una reducción significativa dependiente de la dosis en el aumento del peso de las crías y muertes asociadas antes del destete de las crías con dosis maternas ≥ 10 mg/kg (aproximadamente dos veces la exposición humana con la MRHD). Con dosis de 5 mg/kg (equivalente a aproximadamente la exposición humana con la MRHD) las reducciones dependiente de la dosis en el aumento del peso corporal de las crías se acompañaron por un retraso en el desarrollo. El efecto sobre las crías se vinculó con la exposición a roxadustat a través de la lactancia en un estudio con intercambio de crías.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVRENZO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Un estudio farmacológico de la seguridad vascular mostró aumentos en la frecuencia cardíaca luego de la administración única de 100 mg/kg de roxadustat a monos (al menos siete veces la exposición con la MRHD). Otros estudios farmacológicos de la seguridad en la rata mostraron que roxadustat redujo la resistencia periférica total seguido por un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca a partir de una dosis de 30 mg/kg (aproximadamente seis veces la exposición con la MRHD). En monos no se observaron efectos sobre la hERG ni sobre el ECG.

Una farmacología exagerada que resulta en eritropoyesis excesiva se ha observado en estudios con dosis repetida en animales sanos. En ratas, un alto recuento de eritrocitos y hematocrito (> 68%) se asoció con congestión tisular y formación de coágulos sobre las válvulas coronarias con los consiguientes eventos tromboembólicos con dosis a partir de 15 mg/kg (aproximadamente dos veces la exposición humana con la MRHD). También se observó en monos un aumento de la eritropoyesis sin toxicidad con dosis de hasta 30 mg/kg (equivalente a aproximadamente la exposición humana con la MRHD). Es muy poco probable que se observe un recuento alto de eritrocitos y hematocrito durante el uso clínico en pacientes, ya que la posología se basa en el control y mantención de los niveles de Hb muy por debajo de aquello que ocurrió en los estudios de toxicidad en animales (consulte la sección 4.2).

6 CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Listado de excipientes

Comprimidos

Cada comprimido recubierto contiene 20, 50, 70, 100 o 150 mg de roxadustat y los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, **alcohol polivinílico** parcialmente hidrolizado, talco, macrogol, **colorante FD&C rojo** N°40, dióxido de titanio y lecitina **de soja**

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Vida útil

Ver la fecha de caducidad indicada en el envase

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en el envase original, **a no más de 30 °C.**

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de temperatura para su almacenamiento.

6.5 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

No se requieren medidas especiales.

Titular de Registro

AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea 3477, Piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Fabricado a granel por

Catalent Pharma Solutions, LLC 1100 Enterprise Drive Winchester, **Kentucky**, Estados Unidos.

Envasado y acondicionado por

AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park, Macclesfield, Reino Unido.