

VADROX

Roxadustat 20 mg, 50 mg, 100 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vía Oral
INDUSTRIA ARGENTINA VENTA CON RECETA ARCHIVADA

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Vadrox de 20 mg contiene:

Componente	Unitario (mg)
Roxadustat	20,0
Lactosa Monohidratada	50,0
Celulosa Microcristalina	19,1
Povidona K30	1,4
Croscarmelosa Sódica	8,0
Estearato de Magnesio	1,5
Alcohol polivinílico*	1,20
Poliethylenglicol 4000*	0,34
Talco*	0,61
Dióxido de titanio*	0,44
FD&C Azul #2 (Indigo Carmin) laca aluminica*	0,28
FD&C Azul #1 (Azul brillante) laca aluminica*	0,13
*Componente de la cubierta Opadry II 85F105012 Blue	

Cada comprimido recubierto de Vadrox de 50 mg contiene:

Componente	Unitario (mg)
Roxadustat	50,0
Lactosa Monohidratada	125,0
Celulosa Microcristalina	47,75
Povidona K30	3,5
Croscarmelosa Sódica	20,0
Estearato de Magnesio	3,75
Alcohol polivinílico*	3,00
Dióxido de titanio*	1,569
Poliethylenglicol 4000*	1,515
Talco*	1,110
FD&C Amarillo #5 (Tartrazina) laca aluminica*	0,153
Oxido de hierro amarillo*	0,153
*Componente de la cubierta Opadry II 85F92773 Yellow	

Cada comprimido recubierto de Vadrox de 100 mg contiene:

Componente	Unitario (mg)
Roxadustat	100,0
Lactosa Monohidratada	250,0
Celulosa Microcristalina	95,5
Povidona K30	7,0
Croscarmelosa Sódica	40,0
Estearato de Magnesio	7,5
Alcohol polivinílico*	6,00
Dióxido de titanio*	3,75
Poliethylenglicol 4000*	3,00
Talco*	2,25
*Componente de la cubierta Opadry II 85F28751 White	

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Código ATC: B03XA05. Antianémico.

INDICACIONES
VADROX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica (ERC).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Efectos farmacodinámicos
Mecanismo de acción
Roxadustat es un inhibidor de la proil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PHI, por sus siglas en inglés). La actividad de las enzimas HIF-PH controla los niveles intracelulares del HIF, un factor de transcripción que regula la expresión de los genes que intervienen en la eritropoyesis. La activación de la ruta HIF es importante en la respuesta adaptativa a la hipoxia para aumentar la producción de eritrocitos. Mediante la inhibición reversible de HIF-PH, Roxadustat estimula una respuesta eritropoyética coordinada que incluye el aumento de los niveles de eritropoyetina endógena plasmática (EPO), la regulación de las proteínas transportadoras de hierro y la reducción de la hepcidina (una proteína reguladora del hierro que aumenta durante la inflamación en la ERC). Esto resulta en la mejora de la biodisponibilidad del hierro, el aumento de la producción de hemoglobina y de la masa eritrocitaria.

Propiedades farmacocinéticas:
La exposición plasmática de Roxadustat (área bajo la curva de concentración plasmática del medicamento a lo largo del tiempo [AUC] y concentraciones plasmáticas máximas [C_{max}]) es proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico de dosis recomendado. En el régimen posológico de tres veces a la semana, las concentraciones plasmáticas de Roxadustat en el estado estacionario se alcanzan en una semana (3 dosis) con acumulación mínima. Las propiedades farmacocinéticas de Roxadustat no cambian con el transcurso del tiempo.

Absorción
Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) normalmente se alcanzan transcurridas 2 horas desde la administración de la dosis en ayunas. La administración de Roxadustat con alimentos reduce la C_{max} en un 25%, pero no alteró el AUC en comparación con la administración en ayunas. Por tanto, Roxadustat puede tomarse con o sin alimentos (ver **Posología y Modo de administración**).

Distribución
Roxadustat presenta gran afinidad por las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente un 99%), sobre todo por la albúmina. La tasa de sangre a plasma de Roxadustat es de 0,6. El volumen aparente de distribución en estado de equilibrio es de 24 l.

Metabolismo
Según indican los datos *in vitro*, Roxadustat es un sustrato de las enzimas CYP2C8 y UGT1A9, así como de BCRP, OATP1B1, OAT1 y OAT3. Roxadustat no es un sustrato de OATP1B3 ni P-gp. Roxadustat se metaboliza principalmente en hidroxil-roxadustat y Roxadustat-O-glucurónico. Roxadustat inalterado fue el principal componente circulante en el plasma humano; ningún metabolito detectable en plasma humano constituyó más del 10% de la exposición total del material relacionado con el medicamento y no se observó ningún metabolito humano específico.

Eliminación
La semivida efectiva media (t_{1/2}) de Roxadustat es aproximadamente 15 horas en pacientes con ERC. El aclaramiento corporal total aparente (Cl/F) de Roxadustat es 1,1 l/h en pacientes con ERC que no reciben diálisis y 1,4 l/h en pacientes con ERC que reciben diálisis. La hemodilúsis no elimina de forma significativa Roxadustat ni sus metabolitos. Después de administrar Roxadustat radiomarcado por vía oral a sujetos sanos, el porcentaje medio de recuperación de la radioactividad fue del 96% (50% en heces y 46% en orina). En heces, un 28% de la dosis se excretó como Roxadustat inalterado. En orina, menos de un 2% de la dosis se recuperó como Roxadustat inalterado.

Farmacocinética en poblaciones de pacientes
Efectos de la edad, el sexo, el peso corporal y la raza: no se observaron diferencias clínicamente significativas en las propiedades farmacocinéticas de Roxadustat en función de la edad (≥ 18), el sexo, la raza, el peso corporal, la función renal (TFGe) ni el estado de diálisis en pacientes adultos con anemia debida a ERC.

Hemodilúsis
En pacientes con ERC dependientes de diálisis, no se observaron diferencias notables en los valores de los parámetros farmacocinéticos cuando Roxadustat se administró 2 horas antes o 1 hora después de la hemodilúsis. La diálisis es una vía insignificante en términos del aclaramiento total de Roxadustat.

Insuficiencia hepática
Después de una dosis única de 100 mg de Roxadustat, el AUC media de Roxadustat fue un 23% mayor y la C_{max} media fue un 16% inferior en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh) y función renal normal en comparación con sujetos con funciones hepática y renal normales. Comparados con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh) y función renal normal presentaron un aumento en la proporción de Roxadustat no ligado AUC_{0-∞} (+70%). Las propiedades farmacocinéticas de Roxadustat en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh) no se han estudiado.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con Roxadustat debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia. Antes de iniciar el tratamiento con Roxadustat y de adoptar cualquier decisión que implique un aumento de la dosis, se deben evaluar todas las demás causas de la anemia. Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de enfermedad; es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Además de la presencia de síntomas de anemia, criterios como la tasa de caída de concentración de hemoglobina (Hb), la respuesta previa al tratamiento con hierro y el riesgo de necesitar transfusión de eritrocitos podría ser relevante en la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Posología
La dosis adecuada de Roxadustat debe tomarse por vía oral tres veces a la semana y nunca en días consecutivos. La dosis debe individualizarse para alcanzar y mantener los niveles de Hb objetivo de 10 a 12 g/dl como se describe a continuación. El tratamiento con Roxadustat no debe continuarse más de 24 semanas si no se consigue un aumento clínicamente significativo en los niveles de Hb. Deben buscarse causas alternativas para la respuesta insuficiente y tratarse antes de volver a iniciar el tratamiento con Roxadustat.

Dosis inicial al principio del tratamiento
Antes de iniciar el tratamiento, es preciso asegurarse de que las reservas de hierro son suficientes.
Pacientes no tratados actualmente con un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE)
Para los pacientes que inician el tratamiento de la anemia no tratados anteriormente con AEE, la dosis inicial recomendada de Roxadustat es 70

mg tres veces a la semana, en el caso de los pacientes que pesan menos de 100 kg, y de 100 mg tres veces a la semana, en el caso de los pacientes que pesan 100 kg o más.

Conversión de pacientes tratados con un AEE
Los pacientes que están recibiendo tratamiento con un AEE pueden cambiar al tratamiento con Roxadustat. Sin embargo, la conversión de los pacientes en diálisis que están estables y reciben tratamiento con un AEE, debe considerarse solo cuando exista una razón clínica válida (ver secciones **Advertencias y precauciones y Propiedades farmacodinámicas**). La conversión de los pacientes que no reciben diálisis y que están estables en tratamiento con un AEE no se ha investigado. La decisión de tratar a estos pacientes con Roxadustat debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual. La dosis inicial recomendada de Roxadustat se determina a partir de la dosis media prescrita de AEE en las 4 semanas anteriores a la conversión (ver Tabla 1). La primera dosis de Roxadustat debe sustituir a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1. Dosis iniciales de Roxadustat para tomar tres veces a la semana en caso de conversión de un paciente tratado con un AEE

Dosis de darbepoetina alfa por vía intravenosa o subcutánea (microgramos/semana)	Epoetina por vía intravenosa o subcutánea (UI/semana)	Dosis de metoxipoliethylenglicol epoetina beta por vía intravenosa o subcutánea (microgramos/mes)	Dosis de roxadustat (miligramos tres veces a la semana)
Menos de 25	Menos de 5.000	Menos de 80	70
De 25 a menos de 40	De 5000 hasta 8000	De 80 hasta 120 incluido	100
De 40 hasta 80 incluido	Más de 8000 hasta 16000 incluido	Más de 120 hasta 200 incluido	150
Más de 80	Más de 16000	Más de 200	200

AEE: agente estimulante de la eritropoyesis

Ajuste de la dosis y monitorización de la hemoglobina (Hb)
La dosis de mantenimiento individualizada oscila entre 20 mg y 400 mg tres veces a la semana.

Los niveles de Hb deben monitorizarse cada dos semanas hasta que el nivel objetivo de Hb de 10 a 12 g/dl se haya alcanzado y estabilizado y, posteriormente, cada 4 semanas o siempre que esté clínicamente indicado. La dosis de Roxadustat puede ajustarse arriba o abajo de manera escalonada partiendo de la dosis inicial transcurridas 4 semanas desde el inicio del tratamiento y, posteriormente, cada 4 semanas, excepto si el nivel de Hb aumenta en más de 2 g/dl, en cuyo caso la dosis deberá reducirse un paso inmediatamente. Cuando vaya a ajustarse la dosis de Roxadustat, es necesario tener en cuenta el nivel de Hb actual y la tasa de cambio en el nivel de Hb correspondiente a las últimas 4 semanas, así como seguir los pasos de ajuste de la dosis determinados por el algoritmo de ajuste de dosis descrito en la Tabla 2. El ajuste de la dosis escalonado arriba o abajo debe seguir la secuencia de las dosis disponibles: 20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (solo para pacientes con ERC en diálisis).

Tabla 2. Reglas para el ajuste de la dosis

Cambio en el nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores	Ningún ajuste	Nivel de Hb actual (g/dl)	10,5 a 11,9	12,0 a 12,9	13,0 o superior
Cambio en el valor de más de +1,0 g/dl	Ningún ajuste	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	Interromper la pauta monitorizar el nivel de Hb	
Cambio en el valor entre -1,0 y +1,0 g/dl	Aumentar la dosis un paso	Ningún ajuste	Reducir la dosis un paso	Y cuando el nivel de Hb sea inferior a 12,0 g/dl, reanudar con una dosis dos pasos menor	
Cambio en el valor de menos -1,0 g/dl	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún ajuste		

La dosis de Roxadustat no debe ajustarse con una frecuencia superior a una vez cada 4 semanas, excepto si el nivel de Hb aumenta en más de 2 g/dl en cualquier momento durante un periodo de 4 semanas, en cuyo caso la dosis deberá reducirse un paso inmediatamente. "Cambio en el nivel de hemoglobina (Hb) durante las 4 semanas anteriores = (valor de Hb actual) - (valor de Hb anterior obtenido 4 semanas antes).

Si fuera necesario reducir aún más la dosis para un paciente que ya recibe la dosis más baja (20 mg tres veces a la semana), no debe reducirse esta dosis de 20 mg partiendo el comprimido, sino reduciendo la frecuencia de dosis a dos veces a la semana. Si fuera necesario reducir la dosis todavía más, es posible reducir una vez más la frecuencia de dosis a una vez a la semana.

Dosis de mantenimiento
Después de la estabilización en los niveles de Hb objetivo entre 10 y 12 g/dl, es necesario seguir monitorizando periódicamente los niveles de Hb y respetar las reglas para el ajuste de la dosis (ver Tabla 2).

Pacientes que inician la diálisis durante el tratamiento con Roxadustat
No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis específico para los pacientes con ERC que inician la diálisis mientras reciben tratamiento con Roxadustat. En este caso, deben seguirse las reglas normales para el ajuste de la dosis (ver Tabla 2).

Tratamiento concomitante con Roxadustat e inductores o inhibidores
En caso de iniciar o suspender el tratamiento concomitante con inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozil) o inductores potentes (p. ej., rifampicina) de CYP2C8 o con inhibidores (p. ej., probenecid) de UGT1A9: los niveles de

Hb deben monitorizarse periódicamente sin dejar de seguir las reglas para el ajuste de la dosis (ver Tabla 2; ver **Interacciones Medicamentosas y Propiedades farmacocinéticas**).

Dosis máxima recomendada
Pacientes que no reciben diálisis: no superar la dosis de Roxadustat de 3 mg/kg de peso corporal o de 300 mg tres veces a la semana, la que sea más baja.
Pacientes que reciben diálisis: no superar la dosis de Roxadustat de 3 mg/kg de peso corporal o de 400 mg tres veces a la semana, la que sea más baja.

Dosis olvidada
Si se olvida una dosis y falta más de 1 día para la siguiente dosis programada, la dosis olvidada se debe tomar tan pronto como sea posible. Si falta 1 día o menos para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día que esté programada. En cualquiera de los dos casos, la pauta posológica habitual debe reanudarse a continuación.

Poblaciones especiales
Edad avanzada
No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis inicial en personas de edad avanzada (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática
No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A según la clasificación de Child-Pugh) (ver **Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas**). Se recomienda actuar con precaución siempre que se prescriba Roxadustat a pacientes con insuficiencia hepática moderada. La dosis inicial debe reducirse a la mitad o al nivel de dosis más próximo a la mitad de la dosis inicial, al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh). No se recomienda el uso de Roxadustat en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh) puesto que la seguridad y la eficacia no se han evaluado en esta población (ver **Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas**).

Población pediátrica
Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Roxadustat en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración
Los comprimidos recubiertos con película de Roxadustat deben tomarse por vía oral con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros y no masticarse, ni partirse ni aplastarse debido a la ausencia de datos clínicos en estas circunstancias y para proteger el núcleo fotosensible del comprimido de la fotodegradación. Los comprimidos deben tomarse al menos 1 hora después de la administración de quelantes de fosfato (excepto lantano) u otros medicamentos que contengan cationes multivalentes como calcio, hierro, magnesio o aluminio (ver **Interacciones Medicamentosas y Propiedades farmacocinéticas**).

CONTRAINDICACIONES
Roxadustat está contraindicado en las circunstancias siguientes:
• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
• Tercer trimestre del embarazo (ver **Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas**).
• Periodo de lactancia (ver **Uso en poblaciones específicas**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Riesgo cardiovascular y de mortalidad
En general, se ha estimado que el riesgo cardiovascular y de mortalidad asociado al tratamiento con Roxadustat es comparable al riesgo cardiovascular y de mortalidad asociado al tratamiento con los AEE basándose en los datos de la comparación directa de ambos tratamientos (ver **Propiedades farmacodinámicas**). Puesto que, para los pacientes con anemia asociada a la ERC y que no reciben diálisis, no pudo estimarse el riesgo frente a placebo con suficiente confianza, la decisión de tratar a estos pacientes con Roxadustat debe basarse en consideraciones similares a las que se aplicarían antes de iniciar un tratamiento con un AEE. Además, se han identificado varios factores que pueden aumentar el riesgo, entre los que se incluyen la falta de respuesta al tratamiento y la conversión de pacientes estables en diálisis tratados con AEE (ver **Posología y modo de administración Propiedades farmacodinámicas**). Si no hay respuesta, el tratamiento con Roxadustat no debe continuarse más allá de 24 semanas tras el inicio del tratamiento (ver **Posología y modo de administración**). La conversión de los pacientes en diálisis que están estables y reciben tratamiento con un AEE, debe considerarse solo cuando exista una razón clínica válida (ver **Posología y modo de administración**). Para los pacientes estables tratados con AEE, con anemia asociada a ERC y que no reciben diálisis, este riesgo no pudo estimarse, dado que no se ha estudiado a estos pacientes. La decisión de tratar a estos pacientes con Roxadustat debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual.

Acontecimientos vasculares trombóticos
El riesgo notificado de acontecimientos vasculares trombóticos (AVT) debe valorarse detenidamente frente a los beneficios que pueden derivarse del tratamiento con Roxadustat, concretamente en pacientes con factores de

riesgo de AVT preexistentes, incluyendo obesidad y antecedentes de AVT (p.ej., trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]). Entre los pacientes de los estudios clínicos realizados, la trombosis venosa profunda se notificó como acontecimiento frecuente y la embolia pulmonar como acontecimiento poco frecuente. La mayoría de los casos de TVP y EP fueron graves.

La trombosis del acceso vascular (TAV) se notificó como acontecimiento muy frecuente entre los pacientes con ERC que recibieron diálisis en los estudios clínicos realizados (ver **Reacciones adversas**).

Entre los pacientes con ERC en diálisis, las tasas de TAV en pacientes tratados con Roxadustat alcanzaron el nivel más alto en las primeras 12 semanas después del inicio del tratamiento, cuando los valores de Hb eran superiores a 12 g/dl y en caso de aumento de los niveles de Hb superior a 2 g/dl durante un período de 4 semanas. Se recomienda monitorizar los niveles de Hb y ajustar la dosis según las reglas para el ajuste de la dosis (ver Tabla F) para evitar niveles de Hb superiores a 12 g/dl y aumentos de Hb superiores a 2 g/dl durante un período de 4 semanas.

Es preciso evaluar cuanto antes a los pacientes con signos y síntomas de AVT y tratarlos según el protocolo de referencia. La decisión de interrumpir o suspender el tratamiento debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual.

Crisis

Entre los pacientes en tratamiento con Roxadustat de los estudios clínicos realizados, las crisis se notificaron como acontecimiento frecuente (ver **Reacciones adversas**). Roxadustat debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis (convulsiones o ataques), epilepsia o enfermedades asociadas a una predisposición a experimentar actividad de este tipo, como infecciones del sistema nervioso central (SNC). La decisión de interrumpir o suspender el tratamiento debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual.

Infecciones graves

Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron neumonía e infecciones del tracto urinario. Es preciso evaluar cuanto antes a los pacientes con signos y síntomas de una infección y tratarlos según el protocolo de referencia.

Sepsis

La sepsis fue una de las infecciones graves notificadas con más frecuencia e incluyeron casos mortales. Es preciso evaluar cuanto antes a los pacientes con signos y síntomas de sepsis (p. ej., una infección que se extiende a todo el organismo con presión arterial baja y posibilidad de fallo orgánico) y tratarlos según el protocolo de referencia.

Hipotiroidismo secundario

Se han observado casos de hipotiroidismo secundario con el uso de roxadustat (ver **Reacciones adversas tabla 3**). Estas reacciones fueron reversibles con la retirada de roxadustat. Se recomienda la monitorización de la función tiroidea cuando esté clínicamente indicado.

Respuesta insuficiente a la terapia

Una respuesta insuficiente a la terapia con Roxadustat debe suscitar la búsqueda de los factores causales. Las carencias de nutrientes deben corregirse. Infecciones intercurrentes, pérdida de sangre oculta, hemólisis, toxicidad por aluminio grave, enfermedades hematológicas subyacentes o mielofibrosis también pueden comprometer la respuesta eritropoyética. Debe considerarse la determinación del recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han descartado las causas típicas de la ausencia de respuesta y el paciente presenta reticulocitopenia, debe considerarse la opción de realizar un examen de la médula ósea. En ausencia de una causa identificable para una respuesta insuficiente al tratamiento, el tratamiento con Roxadustat no debe continuarse durante un período de más de 24 semanas.

Insuficiencia hepática

Es fundamental actuar con precaución siempre que se administre Roxadustat a pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh). No se recomienda el uso de Roxadustat en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh) (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Embarazo y anticoncepción

El tratamiento con Roxadustat no debe iniciarse en mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas, mujeres embarazadas ni mujeres a las que se les diagnostica anemia asociada a ERC durante el embarazo. En estos casos, deberá iniciarse una terapia alternativa, si procede. Si el embarazo se produce en el período de administración de Roxadustat, es preciso suspender el tratamiento e iniciar un tratamiento alternativo, si procede. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y, como mínimo, durante la semana posterior a la última dosis de Roxadustat (ver **Contraindicaciones y Uso en poblaciones específicas**).

Uso indebido

El uso indebido puede provocar un aumento excesivo del hematocrito. Esto puede ir asociado a complicaciones potencialmente mortales del sistema cardiovascular.

Expicientes

Roxadustat contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones farmacológicas

Según indican los datos *in vitro*, Roxadustat es un inhibidor de CYP2C8, BCRP, OATP1B1 y OAT3 (ver **Interacciones Medicamentosas**). La farmacocinética de la rosiglitazona (sustrato de CYP2C8 de sensibilidad moderada) no se vio afectada por la administración simultánea de Roxadustat. Roxadustat puede ser un inhibidor de la UGT1A1 intestinal pero no hepática y no mostró inhibición de otras enzimas metabolizadoras o transportadoras de CYP, como tampoco inducción de enzimas CYP en concentraciones clínicamente relevantes. El omeprazol o el carbón adsorbente por vía oral no tienen ningún efecto clínicamente significativo en las propiedades farmacocinéticas de Roxadustat. Clopidrogel no tiene ningún efecto en la exposición a Roxadustat en pacientes con ERC.

Efecto de otros medicamentos en Roxadustat

Quelantes de fosfato y otros productos que contienen cationes multivalentes

La administración simultánea de Roxadustat con los quelantes de fosfato carbonato de sevelamer o acetato de calcio en sujetos sanos redujo el área bajo la curva (AUC) de Roxadustat en un 67% y un 46% y la concentración máxima (C_{max}) en un 66% y un 52%, respectivamente. Roxadustat puede formar un quelato con cationes multivalentes como los de los quelantes de fosfato u otros productos que contienen calcio, hierro, magnesio o aluminio. La administración espaciada de quelantes de fosfato (con una diferencia de al menos 1 hora) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la exposición a Roxadustat en pacientes con ERC. Los comprimidos deben tomarse al menos 1 hora después de la administración de quelantes de fosfato u otros medicamentos o suplementos que contengan cationes multivalentes (ver **Posología y modo de administración**). Esta restricción no se aplica a carbonato de lantano, dado que la administración simultánea de Roxadustat con carbonato de lantano no causó un cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de Roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8 o UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de CYP2C8 y UGT1A9. La administración simultánea de Roxadustat con gemfibrozilo (inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) o probenecid (inhibidor de UGT y OAT1/OAT3) en sujetos sanos aumentó el AUC de Roxadustat 2,3 veces y la C_{max} 1,4 veces. Es preciso monitorizar los niveles de Hb al iniciar o suspender el tratamiento concomitante con gemfibrozilo, probenecid, otros inhibidores o inductores potentes de CYP2C8 u otros inhibidores potentes de UGT1A9. La dosis de Roxadustat debe ajustarse según indique la monitorización de los niveles de Hb y siguiendo siempre las reglas para el ajuste de la dosis (ver Tabla F).

Efectos de Roxadustat en otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BCRP: Roxadustat es un inhibidor de BCRP y OATP1B1. Estos transportadores desempeñan una función importante en la captación intestinal y hepática y flujo de estatinas. La administración simultánea de 200 mg de Roxadustat con simvastatina en sujetos sanos aumentó el AUC y la C_{max} de simvastatina 1,8 y 1,9 veces, respectivamente, y el AUC y la C_{max} de ácido de simvastatina (el metabolito activo de simvastatina) 1,9 y 2,8 veces, respectivamente. Las concentraciones de simvastatina y ácido de simvastatina también aumentaron cuando se administró simvastatina 2 horas antes de 4 o 10 horas después de Roxadustat. La administración simultánea de 200 mg de Roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y la C_{max} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente. La administración simultánea de 200 mg de Roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y la C_{max} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

Cabe esperar que se produzcan interacciones con otras estatinas. Cuando se administren simultáneamente con Roxadustat, es necesario tener en cuenta esta interacción, monitorizar al paciente para detectar reacciones adversas asociadas a las estatinas y determinar la necesidad de reducir la dosis de la estatina. Se debe consultar la información de prescripción de la estatina correspondiente para decidir la dosis adecuada de estatina para cada paciente de manera individual.

Roxadustat puede aumentar la exposición plasmática de otros medicamentos que son sustratos de BCRP o OATP1B1. Monitorice al paciente para detectar reacciones adversas asociadas a los medicamentos administrados simultáneamente y ajustar la dosis como corresponda.

Roxadustat y AEE

No se recomienda combinar la administración de Roxadustat y AEE puesto que esta combinación no se ha estudiado.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, mujeres en edad fértil y métodos anticonceptivos

No hay datos relativos al uso de Roxadustat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Roxadustat está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver **Contraindicaciones y Advertencias y precauciones**).

No se recomienda utilizar Roxadustat durante el primer y el segundo trimestre del embarazo (ver **Advertencias y Precauciones**).

Si el embarazo se produce en el período de administración de Roxadustat, es preciso suspender el tratamiento y cambiar a tratamientos alternativos,

si procede (ver **Contraindicaciones**).

Lactancia

Se desconoce si Roxadustat/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que Roxadustat se excreta en la leche materna. Roxadustat está contraindicado durante la lactancia (ver **Contraindicaciones**).

Fertilidad

En los estudios realizados en animales, no se observaron efectos de Roxadustat en la fertilidad de machos ni de hembras. No obstante, si se observaron cambios en los órganos reproductores de las ratas macho. Se desconocen los efectos potenciales de Roxadustat en la fertilidad masculina en humanos. Con una dosis maternotóxica, se observó un aumento en el número de casos de pérdida embrionaria. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y, como mínimo, durante la semana posterior a la última dosis de Roxadustat.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINARIAS

La influencia de Roxadustat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado casos de crisis durante el tratamiento con Roxadustat (ver **Advertencias y precauciones**). Por tanto, es preciso proceder con precaución siempre que se conduzcan o usen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Roxadustat se evaluó en 3.542 pacientes no dependientes de diálisis (NDD) y 3.353 pacientes dependientes de diálisis (DD) con anemia en ERC que habían recibido al menos una dosis de Roxadustat. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) asociadas a Roxadustat son hipertensión (13,9%), trombosis del acceso vascular (12,8%), diarrea (11,8%), edema periférico (11,7%), hipercalemia (10,9%) y náuseas (10,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) asociadas a Roxadustat fueron sepsis (3,4%), hipercalemia (2,5%), hipertensión (1,4%) y trombosis venosa profunda (1,2%).

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran en esta sección por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Hipotiroidismo secundario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipercalemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Crisis, cefalea
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Frecuentes	Hipertensión, trombosis del acceso vascular (TAV)
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes Frecuentes	Náuseas, diarrea Estreñimiento, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Dermatitis exfoliativa generalizada (DEG)
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Embolia pulmonar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Hormona estimulante de la tiroidea (TSH) en sangre disminuida

¹ Esta reacción adversa se asocia a pacientes con ERC que reciben diálisis durante el tratamiento con Roxadustat.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos vasculares trombóticos

En pacientes con ERC que no recibieron diálisis, los acontecimientos de TVP fueron poco frecuentes; se produjeron en un 1,0% (0,6 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de Roxadustat y en un 0,2% (0,2 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de placebo. En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjeron acontecimientos de TVP en un 1,3% (0,8 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de Roxadustat y en un 0,3% (0,1 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE (ver **Advertencias y precauciones**).

En pacientes con ERC que no recibieron diálisis, se produjo embolia pulmonar en un 0,4% (0,2 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de Roxadustat y en un 0,2% (0,1 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de placebo. En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjo embolia pulmonar en un 0,6% (0,3 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de Roxadustat

y en un 0,5% (0,3 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE (ver **Advertencias y precauciones**).

En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjo trombosis del acceso vascular en un 12,8% (7,6 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de Roxadustat y en un 10,2% (5,4 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE (ver **Advertencias y precauciones**).

Crisis

En pacientes con ERC que no recibieron diálisis, se produjeron crisis en un 1,1% (0,6 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de Roxadustat y en un 0,2% (0,2 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de placebo (ver **Advertencias y precauciones**). En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjeron crisis en un 2,0% (1,2 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de Roxadustat y en un 1,6% (0,8 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE (ver **Advertencias y precauciones**).

Sepsis

En pacientes con ERC que no recibieron diálisis, se produjo sepsis en un 2,1% (1,3 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de Roxadustat y en un 0,4% (0,3 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de placebo. En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjo sepsis en un 3,4% (2,0 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de Roxadustat y en un 3,4% (1,8 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE (ver **Advertencias y precauciones**).

Reacciones cutáneas

La dermatitis exfoliativa generalizada, que forma parte de las reacciones adversas cutáneas graves (RACG), se ha notificado durante la vigilancia postcomercialización y ha mostrado una asociación con el tratamiento con Roxadustat (frecuencia no conocida).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

SOBREDOSIS

Las dosis supra terapéuticas únicas de 5 mg/kg (hasta 510 mg) de Roxadustat en sujetos sanos se han asociado a aumento transitorio de la frecuencia cardiaca, aumento de la frecuencia de dolor musculoesquelético leve a moderado, cefaleas, taquicardia sinusal y, con menos frecuencia, presión arterial baja; en cualquier caso, todos estos acontecimientos no fueron graves. La sobredosis de Roxadustat puede elevar los niveles de Hb por encima del nivel objetivo (10-12 g/dl), lo que debe controlarse mediante la suspensión o la reducción de la dosis de Roxadustat (ver **Posología y modo de administración**), seguida de la monitorización exhaustiva y el inicio del tratamiento clínicamente indicado. La hemodiálisis no elimina de forma significativa Roxadustat ni sus metabolitos (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital Posadas, Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160 Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI) Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767 Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

Presentación

Vadrox 20 mg: Estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos, color azul
Vadrox 50 mg: Estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos, color amarillo
Vadrox 100 mg: Estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos, color blanco

Conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30°C, en su envase original

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 59.986

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina A Gosis - Farmacéutica.

Elaborado en: Virgilio 844/56 CABA

Elaborado en: 25 de Mayo N° 259, Gualeguay, Provincia de Entre Ríos



VARIFARMA