

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evrenzo 20 mg filmdrasjerte tabletter
Evrenzo 50 mg filmdrasjerte tabletter
Evrenzo 70 mg filmdrasjerte tabletter
Evrenzo 100 mg filmdrasjerte tabletter
Evrenzo 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Evrenzo 20 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder 20 mg roksadustat.

Evrenzo 50 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder 50 mg roksadustat.

Evrenzo 70 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder 70 mg roksadustat.

Evrenzo 100 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder 100 mg roksadustat.

Evrenzo 150 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder 150 mg roksadustat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 40,5 mg laktose, 0,9 mg allurarød AC aluminiumlakk og 0,21 mg soyalecitin.
Hver 50 mg filmdrasjerte tablett inneholder 101,2 mg laktose, 1,7 mg allurarød AC aluminiumlakk og 0,39 mg soyalecitin.
Hver 70 mg filmdrasjerte tablett inneholder 141,6 mg laktose, 2,1 mg allurarød AC aluminiumlakk og 0,47 mg soyalecitin.
Hver 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 202,4 mg laktose, 2,8 mg allurarød AC aluminiumlakk og 0,63 mg soyalecitin.
Hver 150 mg filmdrasjerte tablett inneholder 303,5 mg laktose, 3,7 mg allurarød AC aluminiumlakk og 0,84 mg soyalecitin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tabletter).

Evrenzo 20 mg tabletter
Røde, ovale tabletter (ca. 8 mm × 4 mm) med «20» preget på én side.

Evrenzo 50 mg tabletter
Røde, ovale tabletter (ca. 11 mm × 6 mm) med «50» preget på én side.

Evrenzo 70 mg tabletter

Røde, runde tabletter (ca. 9 mm) med «70» preget på én side.

Evrenzo 100 mg tabletter

Røde, ovale tabletter (ca. 14 mm × 7 mm) med «100» preget på én side.

Evrenzo 150 mg tabletter

Røde, mandelformede tabletter (ca. 14 mm × 9 mm) med «150» preget på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Evrenzo er indisert for behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med roksadustat skal initieres av lege med erfaring i behandling av anemi. Alle andre årsaker til anemi bør vurderes før det settes i gang behandling med Evrenzo, og ved beslutninger om å øke dosen.

Symptomer på anemi og følgesykdommer kan variere med alder, kjønn og generell sykdomsbelastning; en lege må foreta en individuell vurdering av hver enkelt pasients kliniske forløp og tilstand. I tillegg til tilstedeværelse av symptomer på anemi, kan kriterier som for eksempel hvor raskt hemoglobinkonsentrasjonen (Hb) faller, tidligere respons på jernbehandling og risikoen for at det oppstår behov for transfusjon av røde blodceller (RBC) ha relevans ved vurderingen av den enkelte pasientens kliniske forløp og tilstand.

Dosering

Den aktuelle dosen med roksadustat skal tas oralt tre ganger per uke, men ikke to dager på rad.

Dosen skal tilpasses individuelt slik at man oppnår og opprettholder et målnivå for Hb på 10 til 12 g/dl som beskrevet nedenfor.

Behandling med roksadustat skal ikke fortsette ut over 24 uker dersom det ikke oppnås en klinisk betydningsfull økning i Hb-nivå. Alternative forklaringer på utilfredsstillende respons skal utredes og behandles før behandling med Evrenzo gjenopptas.

Startdose ved behandlingsstart

Man bør sørge for at pasienten har tilfredsstillende jernlagre før behandlingsstart.

Pasienter som ikke er under behandling med et erythropoesestimulerende middel (ESA)

Hos pasienter som starter behandling av anemi uten tidligere å ha blitt behandlet med ESA, er anbefalt startdose med roksadustat 70 mg tre ganger i uken for pasienter som veier mindre enn 100 kg, og 100 mg tre ganger i uken for pasienter som veier 100 kg og oppover.

Pasienter som konverterer fra et ESA

Pasienter som er under behandling med et ESA, kan konvertere til roksadustat. Konvertering av dialysepasienter som ellers er stabile på ESA-behandling, skal imidlertid bare vurderes når det finnes en gyldig klinisk årsak (se pkt. 4.4 og 5.1).

Konvertering av dialyseuavhengige pasienter som ellers er stabile på ESA-behandling, har ikke blitt undersøkt. En beslutning om å behandle disse pasientene med roksadustat skal bygge på en nytte- risiko-vurdering for den enkelte pasient.

Den anbefalte startdosen med roksadustat er basert på den gjennomsnittlige forskrevne ESA-dosen i de 4 ukene før konvertering (se tabell 1). Den første roksadustatdosen bør erstatte den neste planlagte dosen med ESA.

Tabell 1. Startdoser med roksadustat som skal tas tre ganger per uke hos pasienter som konverterer fra et ESA

Darbepoetin alfa – intravenøs eller subkutan dose (mikrogram/uke)	Epoetin – intravenøs eller subkutan dose (IE/uke)	Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta – intravenøs eller subkutan dose (mikrogram/måned)	Roksadustatdose (milligram tre ganger per uke)
Mindre enn 25	Mindre enn 5000	Mindre enn 80	70
25 til mindre enn 40	5000 opp til 8000	80 til og med 120	100
40 til og med 80	Mer enn 8000 til og med 16 000	Mer enn 120 til og med 200	150
Mer enn 80	Mer enn 16 000	Mer enn 200	200

ESA: erythropoesestimulerende middel

Dosejustering og overvåking av Hb

Den individuelle vedlikeholdsdosen varierer fra 20 mg til 400 mg tre ganger per uke (se avsnittet *Maksimal anbefalt dose*). Hb-nivået bør kontrolleres annenhver uke til ønsket Hb-nivå på 10 til 12 g/dl blir oppnådd og stabilisert, og deretter hver 4. uke, eller som klinisk indisert.

Roksadustatdosen kan justeres trinnvis opp eller ned fra startdosen 4 uker etter behandlingsstart og deretter hver 4. uke, med mindre Hb-nivået øker med mer enn 2 g/dl, hvor dosen i så fall umiddelbart skal reduseres med ett trinn. Ved justering av roksadustatdosen bør man ta i betraktning det nåværende Hb-nivået og endringen i Hb-nivå gjennom de siste 4 uker og følge dosejusteringstrinnene i samsvar med dosejusteringsalgoritmen beskrevet i tabell 2.

De trinnvise dosejusteringene opp eller ned skal følge rekkefølgen av de tilgjengelige dosene: 20 mg–40 mg–50 mg–70 mg–100 mg–150 mg–200 mg–250 mg–300 mg–400 mg (bare for CKD-pasienter på dialyse).

Tabell 2. Regler for dosejustering

Endring i Hb de siste 4 ukene¹	Nåværende Hb-nivå (g/dl):			
	Lavere enn 10,5	10,5 til 11,9	12,0 til 12,9	13,0 eller høyere
Endring i verdi på mer enn + 1,0 g/dl	Ingen endring	Reduser dosen med ett trinn	Reduser dosen med ett trinn	Hold tilbake dosen, overvåk Hb-nivå og gjenoppta dosering når Hb er mindre enn 12,0 g/dl, med en dose som er redusert med to trinn
Endring i verdi mellom - 1,0 og + 1,0 g/dl	Øk dosen med ett trinn	Ingen endring	Reduser dosen med ett trinn	
Endring i verdi på mindre enn - 1,0 g/dl	Øk dosen med ett trinn	Øk dosen med ett trinn	Ingen endring	

Roksadustatdosen skal ikke justeres oftere enn hver 4. uke, med mindre Hb-nivået øker med mer enn 2 g/dl på et eller annet tidspunkt i en fireukersperiode, hvor dosen i så fall skal reduseres med ett trinn umiddelbart.

¹ Endring i hemoglobin (Hb) gjennom de foregående 4 ukene = (nåværende Hb-verdi) – (tidligere Hb-verdi målt for 4 uker siden).

Hvis en pasient som allerede får den laveste dosen (20 mg tre ganger per uke), trenger ytterligere dosereduksjon, skal dette ikke gjøres ved å dele opp tabletten, men ved å redusere

doseringshyppigheten til to ganger per uke. Ved behov for ytterligere dosereduksjon kan doseringshyppigheten reduseres til én gang i uken.

Vedlikeholdsdose

Etter stabilisering på et Hb-målnivå mellom 10 og 12 g/dl skal Hb-nivået fortsatt kontrolleres regelmessig, og dosejusteringsreglene følges (se tabell 2).

Pasienter som starter dialyse mens de er under behandling med roksadustat

CKD-pasienter som starter dialyse mens de er under behandling med roksadustat, krever ingen spesielle dosejusteringer. De vanlige dosejusteringsreglene (se tabell 2) skal følges.

Samtidig behandling med roksadustat og induktorer eller hemmere

Ved igangsettelse eller avslutning av samtidig behandling med sterke hemmere (f.eks. gemfibrozil) eller induktorer (f.eks. rifampicin) av CYP2C8, eller hemmere (f.eks. probenecid) av UGT1A9: Hb-nivået skal kontrolleres regelmessig og dosejusteringsreglene følges (se tabell 2; se også pkt. 4.5 og 5.2).

Maksimal anbefalt dose

Pasienter som ikke er på dialyse, skal ikke overstige en roksadustatdose på 3 mg/kg kroppsvekt eller 300 mg tre ganger per uke, avhengig av hva som er lavest.

Pasienter som er på dialyse, skal ikke overstige en roksadustatdose på 3 mg/kg kroppsvekt eller 400 mg tre ganger per uke, avhengig av hva som er lavest.

Glemt dose

Hvis pasienten glemmer en dose og det er mer enn én dag til neste planlagte dose, skal den glemte dosen tas så snart som mulig. Hvis det er én dag eller kortere igjen til neste planlagte dose, skal pasienten hoppe over den glemte dosen og ta neste dose på neste planlagte dag. I begge tilfeller skal den ordinære doseringsplanen gjenopptas etterpå.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere startdosen hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere startdosen hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A) (se pkt. 4.4. og 5.2).

Man bør være varsom når man forskriver roksadustat til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Startdosen skal reduseres til halvparten eller til det dosenivået som er nærmest halvparten av startdosen, når man initierer behandling hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B). Evrenzo anbefales ikke brukt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C), da sikkerhet og effekt ikke har blitt evaluert i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av roksadustat hos barn i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Evrenzo filmdrasjerte tabletter skal tas oralt med eller uten mat. Tablettene skal svelges hele og skal ikke tygges, deles eller knuses, da det mangler kliniske data om disse fremgangsmåtene, og for å beskytte den lysfølsomme tablettkjernen mot fotodegradering.

Tablettene skal tas minst 1 time etter administrering av fosfatbindere (med unntak av lantan) eller andre legemidler som inneholder multivalente kationer, som kalsium, jern, magnesium eller aluminium (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Evrenzo er kontraindisert ved følgende tilstander:

- overfølsomhet overfor virkestoffet, peanøtter, soya eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- tredje trimester av graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiovaskulær risiko og risiko for død

Kardiovaskulær risiko og risiko for død har samlet sett blitt vurdert å tilsvare den kardiovaskulære risikoen og risikoen for død knyttet til behandling med erytropoesestimulerende midler, basert på data fra en direkte sammenligning av begge behandlinger (se pkt. 5.1). Ettersom denne risikoen for pasienter med CKD-assosiert anemi som ikke er på dialyse, ikke kunne beregnes med tilstrekkelig sikkerhet sammenlignet med placebo, skal beslutninger om å behandle disse pasientene med roksadustat bygge på de samme vurderinger som gjøres før behandling med et erytropoesestimulerende middel. Dessuten er det identifisert flere medvirkende faktorer som kan gi denne risikoen, inkludert manglende respons på behandling og konvertering av dialysepasienter som er stabile på ESA-behandling (se pkt. 4.2 og 5.1). Ved manglende respons skal behandling med roksadustat ikke fortsettes utover 24 uker etter behandlingsstart (se pkt. 4.2). Konvertering av dialysepasienter som ellers er stabile på ESA-behandling, skal bare vurderes når det er en gyldig klinisk grunn (se pkt. 4.2). For pasienter som er stabile på ESA-behandling med CKD-assosiert anemi og som ikke er på dialyse, kan denne risikoen ikke beregnes, da disse pasientene ikke har blitt studert. Beslutninger om å behandle slike pasienter med roksadustat skal bygge på en nytte-risiko-vurdering for den enkelte pasienten.

Trombotiske vaskulære hendelser

Den rapporterte risikoen for trombotiske vaskulære hendelser (TVE-er) skal vurderes nøye opp mot fordelene ved behandling med roksadustat, spesielt hos pasienter med eksisterende risikofaktorer for TVE, som fedme og tidligere TVE-er (f.eks. dyp venetrombose [DVT] og lungeembolisme [PE]). Dyp venetrombose ble rapportert som vanlig og lungeembolisme som mindre vanlig hos pasienter i kliniske studier. Flertallet av DVT- og PE-hendelsene var alvorlige.

Trombose i vaskulær tilgang (VAT) ble rapportert som svært vanlig hos CKD-pasienter på dialyse i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Hos CKD-pasienter på dialyse var forekomsten av VAT hos pasienter behandlet med roksadustat høyest i de første 12 ukene etter starten av behandlingen, ved Hb-verdier høyere enn 12 g/dl og i en situasjon der Hb økte mer enn 2 g/dl i løpet av 4 uker. Det anbefales å overvåke Hb-nivået og justere dosen i samsvar med dosejusteringsreglene (se tabell 2) for å unngå et Hb-nivå høyere enn 12 g/dl og en økning i Hb på mer enn 2 g/dl i løpet av 4 uker.

Pasienter med tegn og symptomer på TVE-er skal undersøkes umiddelbart og behandles i henhold til retningslinjene. Beslutningen om å avbryte eller avslutte behandlingen skal baseres på en nytte-risiko-vurdering for den enkelte pasienten.

Krampeanfall

Krampeanfall ble rapportert som vanlig hos pasienter i kliniske studier som fikk roksadustat (se pkt. 4.8). Roksadustat skal brukes med varsomhet hos pasienter som har hatt krampeanfall (konvulsjoner eller anfall), epilepsi eller sykdommer assosiert med en predisposisjon for anfallsaktivitet, som infeksjoner i sentralnervesystemet (CNS). Beslutninger om å avbryte eller avslutte behandlingen skal baseres på en nytte-risiko-vurdering for den enkelte pasienten.

Alvorlige infeksjoner

De vanligste rapporterte alvorlige infeksjonene var lungebetennelse og urinveisinfeksjoner. Pasienter med tegn og symptomer på en infeksjon skal undersøkes umiddelbart og behandles i henhold til retningslinjene.

Sepsis

Sepsis var en av de vanligste rapporterte alvorlige infeksjonene og inkluderte også dødsfall. Pasienter med tegn og symptomer på sepsis (f.eks. en infeksjon som sprer seg i hele kroppen, med lavt blodtrykk og mulighet for organsvikt) skal undersøkes umiddelbart og behandles i henhold til retningslinjene.

Sekundær hypotyreose

Tilfeller av sekundær hypotyreose har blitt rapportert ved bruk av roksadustat (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene var reversible etter seponering av roksadustat. Overvåking av tyreoidfunksjon er anbefalt når klinisk indisert.

Mangelfull respons på behandling

Ved mangelfull respons på behandling med roksadustat skal man igangsette leting etter årsaksfaktorer. Ernæringsmangler skal rettes opp. Tilstøtende infeksjoner, skjult blodtap, hemolyse, alvorlig aluminiumforgiftning, underliggende hematologiske sykdommer eller benmargsfibrose kan også forstyrre den erytropoetiske responsen. Måling av retikulocyttnivået skal vurderes som en del av undersøkelsen. Dersom typiske årsaker til manglende respons utelukkes og pasienten har retikulocytopeni, skal man vurdere å foreta en benmargsundersøkelse. Hvis man ikke finner en årsak til utilfredsstillende respons på behandling, skal behandling med Evrenzo ikke fortsette ut over 24 uker.

Nedsatt leverfunksjon

Man skal være varsom når man administrerer roksadustat til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B). Evrenzo anbefales ikke brukt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 5.2).

Graviditet og prevensjon

Roksadustatbehandling skal ikke initieres hos kvinner som planlegger å bli gravid, som er gravid, eller som får diagnostisert CKD-assosiert anemi under graviditet. I slike tilfeller skal alternativ behandling startes, hvis aktuelt. Hvis graviditet oppstår under behandling med roksadustat, skal behandlingen avbrytes og alternativ behandling startes, hvis aktuelt. Kvinner i fertil alder må bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i minst én uke etter den siste dosen med Evrenzo (se pkt. 4.3 og 4.6).

Misbruk

Misbruk kan føre til en overdreven økning i celletettheten. Dette kan være forbundet med livstruende komplikasjoner i det kardiovaskulære systemet.

Hjelpestoffer

Evrenzo inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Evrenzo inneholder allurarød AC aluminiumlakk (se pkt. 6.1), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Evrenzo inneholder små mengder soyalecitin. Pasienter som er allergiske overfor peanøtter eller soya, skal ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på roksadustat

Fosfatbindere og andre produkter som inneholder multivalente kationer

Samtidig administrering av roksadustat med fosfatbinderne sevelamerkarbonat eller kalsiumacetat hos friske personer reduserte AUC for roksadustat med henholdsvis 67 % og 46 % og C_{max} med henholdsvis 66 % og 52 %. Roksadustat kan danne et chelat med multivalente kationer som

fosfatbindere eller andre produkter som inneholder kalsium, jern, magnesium eller aluminium. Forskjøvet administrering av fosfatbindere (minst 1 time mellom) hadde ingen klinisk signifikant effekt på roksadustateksponeringen hos pasienter med CKD. Roksadustat skal tas minst 1 time etter administrering av fosfatbindere eller andre legemidler eller tilskudd som inneholder multivalente kationer (se pkt. 4.2). Denne begrensningen gjelder ikke lantankarbonat, ettersom samtidig administrering av roksadustat med lantankarbonat ikke førte til klinisk betydningsfull endring i plasmaeksponeringen av roksadustat.

Modifikatorer av CYP2C8- eller UGT1A9-aktivitet

Roksadustat er et substrat til CYP2C8 og UGT1A9. Samtidig administrering av roksadustat med gemfibrozil (CYP2C8- og OATP1B1-hemmer) eller probenecid (UGT- og OAT1/OAT3-hemmer) hos friske personer økte AUC for roksadustat med 2,3 ganger og $C_{\max}$ med 1,4 ganger. Kontroller Hb-nivået ved igangsettelse eller avslutning av samtidig behandling med gemfibrozil, probenecid, andre kraftige hemmere eller induktorer av CYP2C8 eller andre kraftige hemmere av UGT1A9. Juster dosen med roksadustat i samsvar med dosejusteringsreglene (se tabell 2) basert på Hb-overvåking.

Effekter av roksadustat på andre legemidler

OATP1B1- eller BCRP-substrater

Roksadustat er en hemmer av BCRP og OATP1B1. Disse transportørene spiller en viktig rolle i det intestinale og hepatiske opptaket og effluksen av statiner. Samtidig administrering av 200 mg roksadustat med simvastatin hos friske personer økte AUC og $C_{\max}$ for simvastatin med henholdsvis 1,8 og 1,9 ganger, og AUC og $C_{\max}$ for simvastatinsyre (den aktive metabolitten til simvastatin) med henholdsvis 1,9 og 2,8 ganger. Konsentrasjonen av simvastatin og simvastatinsyre økte også når simvastatin ble administrert 2 timer før eller 4 eller 10 timer etter roksadustat. Samtidig administrering av 200 mg roksadustat med rosuvastatin økte AUC og $C_{\max}$ for rosuvastatin med henholdsvis 2,9 og 4,5 ganger. Samtidig administrering av 200 mg roksadustat med atorvastatin økte AUC og $C_{\max}$ for atorvastatin med henholdsvis 2,0 og 1,3 ganger.

Det forventes også interaksjoner med andre statiner. Når slike legemidler administreres samtidig med roksadustat, skal man ta hensyn til denne interaksjonen og overvåke bivirkninger knyttet til statiner og behovet for å redusere statindosen. Se informasjon om forskrivning av statin ved beslutninger om riktig statindose for den enkelte pasient.

Roksadustat kan øke plasmaeksponeringen av andre legemidler som er substrater til BCRP eller OATP1B1. Overvåk mulige bivirkninger av samtidig administrerte legemidler, og juster dosen tilsvarende.

Roksadustat og erytropoesestimulerende midler (ESA-er)

Det anbefales ikke å kombinere administrering av roksadustat og ESA-er, da kombinasjonen ikke er undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet, kvinner i fertil alder og prevensjon

Det er ingen data på bruk av roksadustat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Roksadustat er kontraindisert under tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Roksadustat er ikke anbefalt under første og andre trimester av graviditeten (se pkt. 4.4).

Hvis graviditet oppstår under behandling med Evrenzo, skal behandlingen avbrytes og eventuelt byttes til alternativ behandling hvis aktuelt (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om roksadustat/metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av roksadustat i melk (for detaljer se pkt. 5.3). Evrenzo er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen effekter av roksadustat på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Det ble imidlertid observert endringer i hannrotters reproduksjonsorganer. Mulige effekter av roksadustat på mannlig fertilitet hos mennesker er for øyeblikket ukjent. Ved en maternaltoksisk dose ble det observert økt embryodød (se pkt. 5.3). Kvinner i fertil alder må bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i minst én uke etter den siste dosen med Evrenzo.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Roksadustat har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har blitt rapportert om krampeanfallet under behandling med Evrenzo (se pkt. 4.4). Det bør derfor utvises varsomhet ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Evrenzo ble evaluert hos 3542 dialyseuavhengige (NDD) og 3353 dialyseavhengige (DD) pasienter med anemi og kronisk nyresykdom som hadde fått minst én dose med roksadustat.

De vanligste ($\geq 10\%$) bivirkningene knyttet til roksadustat er hypertensjon (13,9 %), trombose i vaskulær tilgang (12,8 %), diaré (11,8 %), perifert ødem (11,7 %), hyperkalemi (10,9 %) og kvalme (10,2 %).

De vanligste ($\geq 1\%$) alvorlige bivirkningene knyttet til roksadustat var sepsis (3,4 %), hyperkalemi (2,5 %), hypertensjon (1,4 %) og dyp venetrombose (1,2 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert under kliniske studier og/eller etter markedsføring er oppført i dette avsnittet etter frekvenskategori.

Frekvenskategoriene er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3. Bivirkninger

MedDRA- organklasser (SOC)	Frekvenskategori	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Sepsis
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Sekundær hypotyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hyperkalemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Krampeanfall, hodepine
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon, trombose i vaskulær tilgang (VAT) ¹
	Vanlige	Dyp venetrombose (DVT)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, diaré
	Vanlige	Konstipasjon, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Generalisert eksfoliativ dermatitt (DEG)
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Hyperbilirubinemi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Lungeembolisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Perifert ødem
Undersøkelser	Ikke kjent	Redusert tyreostimulerende hormon (TSH) i blodet

¹ Denne bivirkningen er assosiert med CKD-pasienter som var på dialyse mens de fikk roksadustat.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombotiske vaskulære hendelser

Hos CKD-pasienter som ikke var på dialyse, var DVT-hendelser mindre vanlige og forekom hos 1,0 % (0,6 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i roksadustatgruppen, og hos 0,2 % (0,2 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i placebogruppen. Hos CKD-pasienter som var på dialyse, forekom DVT-hendelser hos 1,3 % (0,8 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i roksadustatgruppen, og hos 0,3 % (0,1 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i ESA-gruppen (se pkt. 4.4).

Hos CKD-pasienter som ikke var på dialyse, ble lungeembolisme observert hos 0,4 % (0,2 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i roksadustatgruppen, sammenlignet med hos 0,2 % (0,1 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i placebogruppen. Hos CKD-pasienter som var på dialyse, ble lungeembolisme observert hos 0,6 % (0,3 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i roksadustatgruppen, sammenlignet med hos 0,5 % (0,3 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i ESA-gruppen (se pkt. 4.4).

Hos CKD-pasienter som var på dialyse, ble trombose i vaskulær tilgang observert hos 12,8 % (7,6 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i roksadustatgruppen, sammenlignet med hos 10,2 % (5,4 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i ESA-gruppen (se pkt. 4.4).

Krampeanfall

Hos CKD-pasienter som ikke var på dialyse, forekom krampeanfall hos 1,1 % (0,6 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i roksadustatgruppen, og hos 0,2 % (0,2 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i placebogruppen (se pkt. 4.4).

Hos CKD-pasienter som var på dialyse, forekom krampeanfall hos 2,0 % (1,2 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i roksadustatgruppen, og hos 1,6 % (0,8 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i ESA-gruppen (se pkt. 4.4).

Sepsis

Hos CKD-pasienter som ikke var på dialyse, ble sepsis observert hos 2,1 % (1,3 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i roksadustatgruppen, sammenlignet med hos 0,4 % (0,3 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i placebogruppen. Hos pasienter som var på dialyse, ble sepsis observert hos 3,4 % (2,0 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i roksadustatgruppen, sammenlignet med hos 3,4 % (1,8 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i ESA-gruppen (se pkt. 4.4).

Hudreaksjoner

Generalisert eksfoliativ dermatitt, en av de alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), har blitt rapportert under overvåking etter markedsføring og har vist en tilknytning med roksadustat-behandling (frekvens ikke kjent).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Supraterapeutiske enkeltdoser med roksadustat 5 mg/kg (opptil 510 mg) hos friske personer ble assosiert med en forbigående økning i hjertefrekvens, økt forekomst av milde til moderate muskel-skjelettsmerter, hodepine, sinustakykardi, og mindre vanlig, lavt blodtrykk. Ingen av disse funnene var alvorlige. Overdosering av roksadustat kan øke Hb-nivået til over målnivået (10–12 g/dl), noe som bør håndteres ved seponering eller reduksjon av roksadustatdosen (se pkt. 4.2) og nøye overvåking og behandling som klinisk indisert. Roksadustat og dets metabolitter fjernes ikke i betydelig grad ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot anemi, andre midler mot anemi, ATC-kode: B03XA05.

Virkningsmekanisme

Roksadustat er en hypoksiinduserbar faktor, prolylhydroksylase-hemmer (HIF-PHI). Aktiviteten til HIF-PH-enzymet styrer det intracellulære nivået av HIF, en transkripsjonsfaktor som regulerer uttrykket til gener som er involvert i erytropoese. Aktivisering av HIF-veien er viktig for å øke produksjonen av røde blodceller i den adaptive responsen på hypoksi. Gjennom reversibel hemming av HIF-PH stimulerer roksadustat en koordinert erytropoetisk respons som omfatter en økning av nivået av endogent erytropoetin (EPO) i plasma, regulering av transportørproteiner for jern og en reduksjon av hepcidin (et jernregulerende protein som øker under inflammasjon ved CKD). Dette fører til bedre biotilgjengelighet av jern, økt produksjon av Hb og økt mengde røde blodceller.

Farmakodynamiske effekter

Effekter på QTc og hjerterefrekvens

En grundig QT-studie (TQT) på friske forsøkspersoner med roksadustat ved en terapeutisk enkeltdose på 2,75 mg/kg og en supratherapeutisk enkeltdose på 5 mg/kg (opptil 510 mg) viste ikke noen forlengelse av QTc-intervallet. Den samme grundige QT-studien viste en placebokorrigert økning i hjerterefrekvens på opptil 9 til 10 slag per minutt 8 til 12 timer etter dosering ved dosen på 2,75 mg/kg og opptil 15 til 18 slag per minutt 6 til 12 timer etter dosering ved dosen på 5 mg/kg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Utviklingsprogram for anemi med CKD

Effekten og sikkerheten til roksadustat ble evaluert i minst 52 uker i et globalt utført fase 3-program som omfattet 8 multisenter- og randomiserte studier på dialyseuavhengige (NDD) og dialyseavhengige (DD) CKD-pasienter med anemi (se tabell 4).

Tre studier på dialyseuavhengige pasienter med kronisk nyresykdom (CKD NDD) i stadium 3–5 var dobbeltblindete og placebokontrollerte studier (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001), og én studie var åpen og ESA-kontrollert (DOLOMITES, 1517-CL-0610) og brukte darbepoetin alfa som komparator. Alle NDD-studier evaluerte effekt og sikkerhet hos pasienter som ikke var behandlet med ESA, ved å korrigere og deretter opprettholde Hb i målområdet på 10 til 12 g/dl (Hb-korrigeringsituasjon).

Fire åpne, ESA-kontrollerte DD-studier (kontroll: epoetin alfa og/eller darbepoetin alfa) på pasienter på hemodialyse eller peritonealdialyse evaluerte effekten og sikkerheten i ulike situasjoner:

- i en Hb-korrigeringsituasjon (HIMALAYAS, FGCL-4592-063)
- i en ESA-konverteringsituasjon, der pasienter ble konvertert fra behandling med et ESA for å opprettholde Hb i målområdet (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064)
- eller en kombinasjon av tilnærmingene Hb-korrigerings og ESA-konvertering (ROCKIES, D5740C00002).

Pasientene i NDD-studiene hadde CKD i stadium 3 til 5 og var ikke på dialyse. Alle pasienter hadde en gjennomsnittlig Hb $\leq 10,0$ g/dl med unntak av pasientene i DOLOMITES-studien (1517-CL-0610), som tillot en gjennomsnittlig Hb på $\leq 10,5$ g/dl. Ferritinnivået måtte være ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) eller ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Med unntak av pasientene i OLYMPUS-studien (D5740C00001), som tillot behandling med ESA inntil 6 uker før randomisering, kunne ikke pasientene ha fått behandling med ESA de siste 12 ukene før randomisering.

Pasientene i DD-studiene måtte være på dialyse: stabilt DD når det gjaldt pasientene i PYRENEES-studien (1517-CL-0613), som ble definert som dialyse i lenger enn 4 måneder; eller episodisk (ID) DD når det gjaldt pasientene i HIMALAYAS-studien (FGCL-4592-063), som ble definert som dialyse i ≥ 2 uker men ≤ 4 måneder. Pasientene i SIERRAS- (FGCL-4592-064) og ROCKIES-studiene (D5740C00002) omfattet både stabile (ca. 80 % til 90 %) og ID (ca. 10 % til 20 %) DD-pasienter. Ferritin måtte være ≥ 100 ng/ml hos alle pasienter. Alle pasienter måtte få intravenøs eller subkutan ESA i minst 8 uker før randomisering, med unntak av pasientene i HIMALAYAS-studien (FGCL-4592-063), som utelukket pasienter som hadde fått noen behandling med ESA i de 12 ukene før randomisering.

Behandlingen med roksadustat fulgte prinsippene i doseringsinstruksjonene som beskrevet i pkt. 4.2. Demografi og alle utgangsegenskaper kunne sammenlignes mellom roksadustat- og kontrollgruppene på tvers av de enkelte studiene. Median alder ved randomisering var 55 til 69 år, mellom 16,6 % og 31,1 % var i aldersintervallet 65–74, og mellom 6,8 % og 35 % var ≥ 75 år. Prosentandelen kvinnelige pasienter varierte fra 40,5 % til 60,7 %. De hyppigst representerte etniske gruppene var hvite, mørkhudede amerikanere eller afroamerikanere, og asiater. De vanligste CKD-etiotologiene var diabetisk og hypertensiv nefropati. Median Hb-nivå varierte fra 8,60 til 10,78 g/dl. Ca. 50–60 % av NDD-pasientene og 80–90 % av DD-pasientene hadde tilfredsstillende utgangsverdier av jern.

Data fra sju fase 3-studier ble slått sammen i to separate populasjoner (tre NDD og fire DD) (se tabell 4).

Tre placebokontrollerte NDD-studier (2386 pasienter på roksadustat; 1884 pasienter på placebo) ble inkludert i NDD-gruppen. Data fra den ESA-kontrollerte NDD DOLOMITES fase 3-studien (1517-CL-0610; 323 pasienter på roksadustat og 293 pasienter på darbepoetin alfa) er ikke inkludert i analysen av NDD-gruppen, da denne studien er den eneste åpne, aktiv-kontrollerte studien i NDD-populasjonen.

Fire ESA-kontrollerte DD-studier (2354 pasienter på roksadustat; 2360 pasienter på ESA [epoetin alfa og/eller darbepoetin alfa]) ble inkludert i DD-gruppen. I DD-gruppen ble det etablert to undergrupper for å gjenspeile de to ulike behandlingssituasjonene:

- Pasientene i DD-populasjonen som var på dialyse i mer enn 2 uker og mindre enn 4 måneder, ble klassifisert som episodiske (ID) DD-pasienter (ID DD-gruppen) for å gjenspeile Hb-korrigeringsituasjonen.
- DD-pasientene som var på dialyse etter denne grensen på fire måneder, ble klassifisert som stabilt DD-pasienter (stabilt DD-gruppen) for å gjenspeile ESA-konverteringssituasjonen.

Tabell 4. Oversikt over utviklingsprogram for anemi med CKD for roksadustat i fase 3

Studier på NDD-pasienter				
	Placebokontrollerte studier (NDD-gruppen)			ESA-kontroll (darbepoetin alfa)
Situasjon	Hb-korrigerings			
Studie	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomisert (roksadustat/komparator)	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1384/1376)	616 (323/293)
Studier på DD-pasienter				
	ESA-kontrollerte studier (DD-gruppen) (epoetin alfa eller darbepoetin alfa)			
Situasjon	ESA-konvertering		Hb-korrigerings	ESA-konvertering og Hb-korrigerings
Studie	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomisert (roksadustat/komparator)	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1048/1053)

DD: dialyseavhengig; ESA: erytropoeseestimulerende middel; Hb: hemoglobin;

NDD: dialyseuavhengig.

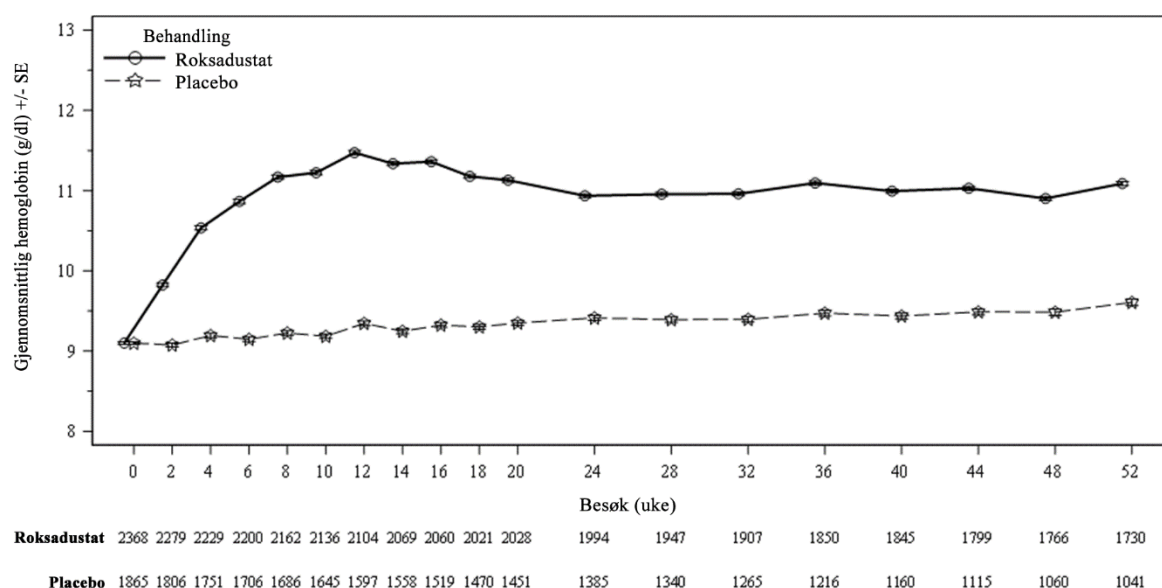
NDD CKD-pasienter

Effektresultater

Hb-utvikling under behandling

I kliniske studier viste roksadustat seg å være effektivt når det gjaldt å oppnå og opprettholde Hb-målnivået (10–12 g/dl) hos pasienter med CKD-anemi som ikke var på dialyse (se figur 1).

Figur 1. Gjennomsnittlig (SE) Hb (g/dl) over tid opptil uke 52 (FAS); NDD-gruppe (Hb-korrigerig)



FAS: fullt analysesett; Hb: hemoglobin; NDD: dialyseuavhengig; SE: standardfeil.

Viktige effektendepunkter for Hb hos NDD CKD-pasienter

Hos NDD-pasienter som hadde behov for anemibehandling for å korrigere Hb, var andelen pasienter som oppnådde Hb-respons i løpet av de første 24 ukene, høyere i roksadustatgruppen (80,2 %) sammenlignet med placebogruppen (8,7 %). Det var en statistisk signifikant økning i Hb fra utgangsverdiene til uke 28 til 36 i roksadustatgruppen (1,91 g/dl) sammenlignet med placebogruppen (0,14 g/dl), og den nedre grensen for 95 %-konfidensintervallet er over 1. I NDD-studiene ble en økning i Hb på minst 1 g/dl oppnådd med en mediantid på 4,1 uker (se tabell 5).

I den åpne, ESA-kontrollerte NDD DOLOMITES-studien (1517-CL-0610) var andelen av pasientene som oppnådde Hb-respons i løpet av de første 24 ukene, non-inferior i roksadustatgruppen (89,5 %) sammenlignet med gruppen som fikk darbepoetin alfa (78 %) (se tabell 5).

Tabell 5. Viktige effektendepunkter for Hb (NDD)

Tabell 3: Viktige endepunkter for Hb (NDD)				
Populasjon	NDD CKD-pasienter			
Situasjon	Hb-korrigerig		Hb-korrigerig	
	NDD-gruppe (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roksadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roksadustat n = 286	Darbepoetin alfa n = 273
Endepunkt/ parameter				
Andelen pasienter som oppnådde Hb-respons ¹				
Respondere, n (%) [95 % KI]	1899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Differanse i andeler [95 % KI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Oddsforhold [95 % KI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
P-verdi	< 0,0001		ND	
Endring i Hb (g/dl) fra utgangsverdi ²				
Gjennomsnittlig (SD) utgangsverdi	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Gjennomsnittlig (SD) CFB	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Gjennomsnittlig LS	1,91	0,14	1,85	1,84

Populasjon	NDD CKD-pasienter			
Situasjon	Hb-korrigerig		Hb-korrigerig	
	NDD-gruppe (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
Endepunkt/ parameter	Roksadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roksadustat n = 286	Darbepoetin alfa n = 273
Gjennomsnittlig differanse, LS [95 % KI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
P-verdi	< 0,0001		0,844	

CFB: endring fra utgangsverdi; KI: konfidensintervall; CKD: kronisk nyresykdom; FAS: fullt analysesett; Hb: hemoglobin; LS: minste kvadrater; ND: ikke utført; NDD: dialyseuavhengig; PB: placebo; PPS: per protokoll-sett; SD: standardavvik.

¹Hb-respons i løpet av de første 24 ukene.

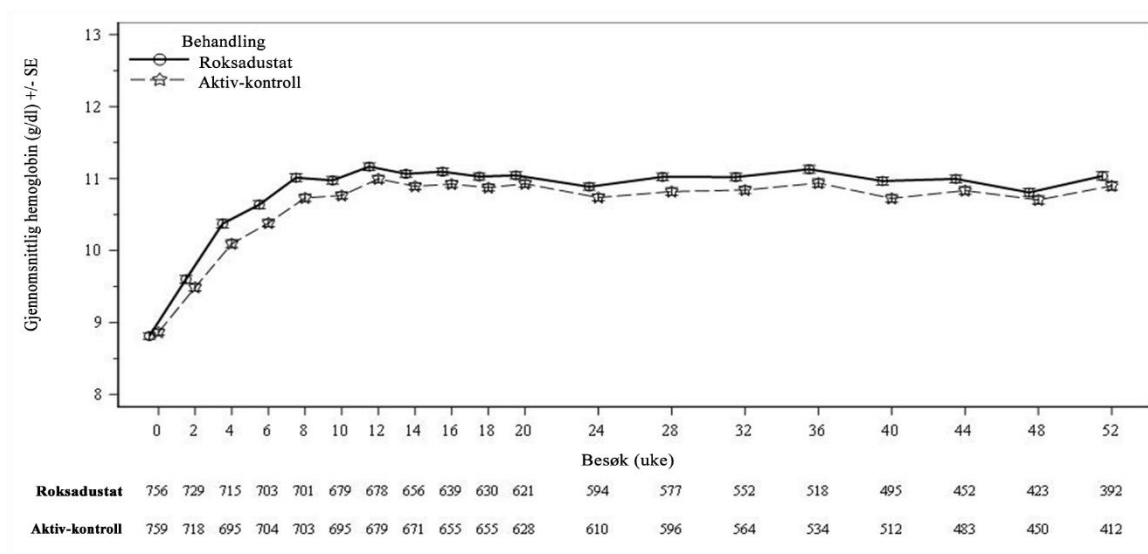
²Endring i Hb fra utgangsverdi til uke 28 til 36.

DD CKD-pasienter

Hb-utvikling under behandling

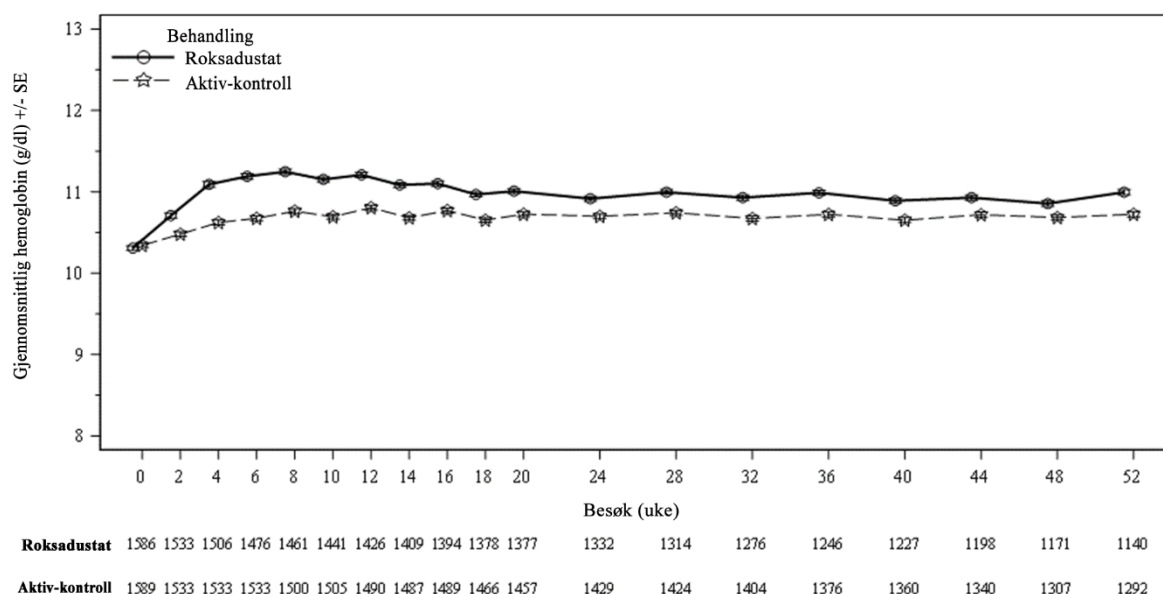
I kliniske studier viste roksadustat seg å være effektivt når det gjaldt å oppnå og opprettholde Hb-målnivået (10–12 g/dl) hos CKD-pasienter som var på dialyse, uavhengig av tidligere ESA-behandling (se figur 2 og 3).

Figur 2. Gjennomsnittlig (SE) Hb opptil uke 52 (FAS); ID DD-undergruppe (Hb-korrigerig)



DD: dialyseuavhengig; FAS: fullt analysesett; Hb: hemoglobin; ID: episodisk; SE: standardfeil.

Figur 3. Gjennomsnittlig (SE) Hb (g/dl) over tid opptil uke 52 (FAS); stabilt DD-undergruppe (ESA-konvertering)



DD: dialyseavhengig; ESA: erytropoesestimulerende middel; FAS: fullt analysesett; Hb: hemoglobin; SE: standardfeil.

Viktige effektendepunkter for Hb hos DD CKD-pasienter

Hos DD-pasienter som hadde behov for anemibehandling for å korrigere Hb, og pasienter som hadde konvertert fra ESA-behandling, var det en økning i Hb fra utgangsverdiene til uke 28 til 36 i roksadustatgruppen. Denne økningen var sammenlignbar med økningen som ble observert i ESA-gruppen og var høyere enn den forhåndsangitte grensen for non-inferioritet på -0,75 g/dl. Andelen pasienter som oppnådde Hb-respons i løpet av de første 24 ukene var lik i roksadustat- og ESA-gruppene (se tabell 6).

Tabell 6. Viktige effektendepunkter for Hb (DD)

Populasjon	DD-pasienter			
Situasjon	Hb-korrigerings		ESA-konvertering	
Endepunkt/ parameter	ID DD-gruppen (FAS/PPS)		Stabilt DD-gruppen (PPS)	
	Roksadustat n = 756	ESA n = 759	Roksadustat n = 1379	ESA n = 1417
Endring i Hb (g/dl) fra utgangsverdi				
Gjennomsnittlig (SD) utgangsverdi	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Gjennomsnittlig (SD) CFB	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Gjennomsnittlig LS	2,17	1,89	0,58	0,28
Gjennomsnittlig differanse, LS [95 % KI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
P-verdi	0,0013		< 0,0001	
Andelen pasienter som oppnådde Hb-respons ^{1, 2}				
Respondere, n (%) [95 % KI]	453 (59,9) [56,3; 63,4]	452 (59,6) [56,0; 63,1]	978 (70,9) [68,4; 73,3]	959 (67,7) [65,2; 70,1]
Differanse i andeler [95 % KI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Oddsforhold [95 % KI]	ND		ND	
P-verdi	ND		ND	

CFB: endring fra utgangsverdi; KI: konfidensintervall; CKD: kronisk nyresykdom; DD: dialyseavhengig; ESA: erytropoesestimulerende middel; FAS: fullt analysesett; Hb: hemoglobin; ID: episodisk; LS: minste kvadrater; ND: ikke utført; PPS: per protokoll-sett; SD: standardavvik.

¹Hb innenfor målområdet på 10,0 til 12,0 g/dl i løpet av uke 28 til 36 uten å ha fått redningsbehandling 6 uker før og i løpet av denne evalueringsperioden på 8 uker.

²Dataene i ID DD-gruppen ble bare analysert for uke 28 til 52.

Redningsbehandling, RBC-transfusjon og intravenøst jern

Effektene av behandling med roksadustat på bruk av redningsbehandling, RBC-transfusjon og intravenøst jern er vist i tabell 7 (NDD) og tabell 8 (DD). I kliniske studier fant man at roksadustat reduserte hepcidin (regulerer jernmetabolismen) og ferritin og økte serumjern, samtidig som transferrinmetningen var stabil. Alle disse faktorene ble vurdert over tid som indikatorer på jernstatus.

LDL-kolesterol (lipoproteiner med lav tetthet)

Effektene av behandling med roksadustat på LDL-kolesterol er vist i tabell 7 og 8. Det var en reduksjon i gjennomsnittlig LDL- og HDL-kolesterol hos roksadustatbehandlede pasienter sammenlignet med placebo- eller ESA-behandlede pasienter. Effekten på LDL-kolesterol var større, førte til en reduksjon i LDL/HDL-forholdet og ble observert uavhengig av om det ble brukt statiner.

Tabell 7. Andre effektendepunkter: bruk av redningsbehandling, månedlig bruk av intravenøst jern og endring fra utgangsverdier av LDL-kolesterol (NDD)

Populasjon	NDD CKD-pasienter			
Intervensjon	Korrigerings		Korrigerings	
Endepunkt/parameter	NDD-gruppe (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roksadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roksadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292
Antall pasienter med redningsbehandling, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
IV jern	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Risikoforhold	0,19		ND	
95 % KI	0,16; 0,23			
P-verdi	< 0,0001			
Antall pasienter med IV jern, n (%) ²	ND		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Risikoforhold			0,45	
95 % KI			0,26; 0,78	
P-verdi			0,004	
Endring i LDL-kolesterol (mmol/l) fra utgangsverdi til uke 12 til 28 ³				

Populasjon	NDD CKD-pasienter			
Intervensjon	Korrigerings		Korrigerings	
Endepunkt/parameter	NDD-gruppe (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roksadustat n = 2368	Placebo n = 1865	Roksadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292
Analyse ved bruk av ANCOVA				
Gjennomsnittlig LS	- 0,446	0,066	- 0,356	0,047
95 % KI	- 0,484; - 0,409	0,017; 0,116	- 0,432; - 0,280	- 0,033; 0,127
Gjennomsnittlig differanse, LS (R-komparator)	- 0,513		- 0,403	
95 % KI	- 0,573; - 0,453		- 0,510; - 0,296	
P-verdi	< 0,0001		< 0,001	

P-verdiene angitt for NDD-gruppen er nominelle p-verdier.

ANCOVA: kovariansanalyse; KI: konfidensintervall; ESA: erytropoesestimulerende middel; FAS: fullt analysesett; IR: insidensrate (per 100 pasientår med risiko); IV: intravenøst; LDL: lipoproteiner med lav tetthet; LS: minste kvadrater; ND: ikke utført; NDD: dialyseuavhengig; R: roksadustat; RBC: røde blodceller;

¹ Når det gjelder bruk av redningsbehandling, ble NDD-gruppen analysert opptil uke 52.

² I uke 1–36.

³ Endring i LDL-kolesterol fra utgangsverdi ble bare vurdert til og med uke 24 i OLYMPUS-studien (D5740C00001).

Tabell 8. Andre effektendepunkter: bruk av redningsbehandling, månedlig bruk av intravenøst jern og endring fra utgangsverdier av LDL-kolesterol (DD)

Populasjon	DD CKD-pasienter			
Intervensjon	Korrigerings		Konverterings	
Endepunkt/parameter	ID DD-gruppen (FAS)		Stabilt DD-gruppen (FAS)	
	Roksadustat n = 756	ESA n = 759	Roksadustat n = 1586	ESA n = 1589
Gjennomsnittlig månedlig IV jern i uke 28–52 (mg)¹				
n	606	621	1414	1486
Gjennomsnitt (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Endring i LDL-kolesterol (mmol/l) fra utgangsverdi til uke 12 til 28				
Analyse ved bruk av ANCOVA				
Gjennomsnittlig LS	- 0,610	- 0,157	- 0,408	- 0,035
95 % KI	- 0,700; - 0,520	- 0,245; - 0,069	- 0,449; - 0,368	- 0,074; 0,003
Gjennomsnittlig differanse, LS (R-komparator)	- 0,453		- 0,373	
95 % KI	- 0,575; - 0,331		- 0,418; - 0,328	
P-verdi	< 0,0001		< 0,0001	

P-verdiene angitt for ID DD- og stabilt DD-gruppene er nominelle p-verdier.

ANCOVA: kovariansanalyse; KI: konfidensintervall; CKD: kronisk nyresykdom; DD: dialyseuavhengig; ESA: erytropoesestimulerende middel; FAS: fullt analysesett; ID: episodisk dialyse; IV: intravenøst; LDL: lipoproteiner med lav tetthet; LS: minste kvadrater; R: roksadustat.

¹ Tidsperioden for PYRENEES-studien (1517-CL-0613) var opptil uke 36, og tidsperioden for ROCKIES-studien (D5740C0002) var fra uke 36 til studien ble avsluttet.

I dialysestudien SIERRAS (FGCL-4592-064) fikk en betydelig lavere andel pasienter transfusjon av røde blodceller under behandling i roksadustatgruppen sammenlignet med EPO-alfa-gruppen (12,5 % kontra 21,1 %). Den numeriske reduksjonen var ikke statistisk signifikant i ROCKIES (D5740C00002)-studien (9,8 % kontra 13,2 %).

Pasientrapporterte utfall blant de som ikke var på dialyse

I DOLOMITES-studien (1517-CL-0610) ble non-inferioriteten til roksadustat i forhold til darbepoetin fastslått med tanke på SF-36 PF og SF-36 VT.

Pasientrapporterte utfall blant de som var på dialyse

I PYRENEES-studien (1517-CL-0613) ble non-inferioriteten til roksadustat i forhold til ESA-er fastslått med tanke på SF-36 PF- og SF-36 VT-enderinger fra utgangsverdi til uke 12 til 28.

Klinisk sikkerhet

Metaanalyse av sammenslåtte, uavhengig vurderte kardiovaskulære hendelser

En metaanalyse av uavhengig vurderte alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE; et produkt av mortalitet av alle årsaker [ACM], hjerteinfarkt, hjerneslag) og MACE+ (et produkt av ACM, hjerteinfarkt, hjerneslag og sykehusinnleggelse for enten ustabil angina eller kongestiv hjertesvikt) fra fase 3-studieprogrammet ble utført på 8984 pasienter.

MACE-, MACE+- og ACM-utfall presenteres for tre datasett ved bruk av gruppenes samlede risikoforhold (HR) og tilhørende 95 %-konfidensintervall (KI). De tre datasettene inkluderer:

- Et sammenslått placebokontrollert Hb-korreksjonsdatasett fra NDD-pasienter [inkluderer pasienter fra studiene OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) og ALPS (1517-CL-0608); se tabell 4]
- Et sammenslått ESA-kontrollert Hb-korreksjonsdatasett fra NDD- og ID-DD-pasienter [inkluderer pasienter fra studiene DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) og ID-DD-pasientene fra studiene SIERRAS (FGCL-4592-064) og ROCKIES (D5740C00002); se tabell 4]
- Et sammenslått ESA-kontrollert ESA-konverteringsdatasett fra stabilt DD-pasienter [inkluderer pasienter fra studien PYRENEES (1517-CL-0613) og stabilt DD-pasienter fra studiene ROCKIES (D5740C00002) og SIERRAS (FGCL-4592-064); se tabell 4]

MACE, MACE+ og ACM i det placebokontrollerte Hb-korreksjonssettet fra dialyseuavhengige CKD-pasienter

Hos NDD-pasienter inkluderte analysen av MACE, MACE+ og ACM av per protokoll-analysene alle data fra starten av studiebehandlingen til slutten av oppfølgingen 28 dager etter behandling. Per protokoll-analysen brukte en Cox-modell som var inverst vektet for sannsynligheten for sensurering (IPCW-metoden), og som har som mål å korrigere for forskjeller i oppfølgingstiden mellom roksadustat og placebo, inkludert identifiserte bidragsyttere til økt risiko og tidlig seponering, særlig estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR)-determinanter og Hb på utgangstidspunkt og over tid. Det er usikkert hvorvidt modellen gir rom for restkonfundering. HR-verdiene for per protokoll-analysene var 1,26, 1,17 og 1,16 (se tabell 9). ITT-analysene inkluderte alle data fra starten av studiebehandlingen til slutten av sikkerhetsoppfølgingen etter behandling. ITT-analysen har blitt inkludert for å vise en ubalanse i risikofordelingen til fordel for placebo i per protokoll-analysen. Imidlertid viser ITT-analyser generelt en reduksjon av behandlingseffekten av studielegemidlet, og i disse ITT-analysene kan skjevhet ikke fullstendig utelukkes, særlig da ESA-redningsbehandling ble introdusert etter avslutning av studiebehandlingen. HR-verdiene var henholdsvis 1,10, 1,07 og 1,08, med tilsvarende øvre grenser i 95 % konfidensintervall på 1,27, 1,21 og 1,26.

Tabell 9. Kardiovaskulær sikkerhet og mortalitet i NDD-gruppen med placebokontrollert Hb-korreksjon

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadustat n = 2386	Placebo n = 1884	Roksadustat n = 2386	Placebo n = 1884	Roksadustat n = 2386	Placebo n = 1884
Per protokoll						
Antall pasienter med hendelser (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (95 % KI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
Per protokoll						
Antall pasienter med hendelser (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
IR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (95 % KI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: mortalitet av alle årsaker; ACM er en komponent i MACE/MACE+; KI: konfidensintervall; FAIR: justert insidensrate, oppfølging (antall pasienter med hendelse/100 pasientår); HR: risikoforhold; ITT: behandlingsintensjon; MACE: alvorlig kardiovaskulær hendelse (død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og/eller hjerneslag); MACE+: alvorlig kardiovaskulær hendelse inkludert sykehusinnleggelse for enten ustabil angina og/eller kongestiv hjertesvikt.

MACE, MACE+ og ACM i det ESA-kontrollerte Hb-korreksjonssettet fra dialyseuavhengige og episodiske dialyseavhengige CKD-pasienter

Hos NDD- og ID-DD-pasienter i en Hb-korreksjonssituasjon var utgangsverdiene og forekomsten av behandlingsavbrudd sammenlignbar mellom pasientene i roksadustatgruppen og i ESA-gruppen.

Analyseresultatene for MACE, MACE+ og ACM observert per protokoll viste HR-verdier på henholdsvis 0,79, 0,78 og 0,78, med tilsvarende øvre grenser i 95 %-konfidensintervall på 1,02, 0,98 og 1,05 (se tabell 10). Per protokoll-analysene gir ikke grunnlag for å hevde noen økt risiko knyttet til kardiovaskulær sikkerhet og mortalitet ved roksadustat sammenlignet med ESA hos CKD-pasienter som trenger Hb-korreksjon.

Tabell 10. Kardiovaskulær sikkerhet og mortalitet i gruppen med ESA-kontrollert Hb-korreksjon

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadustat n = 1083	Darbepoetin n = 1059	Roksadustat n = 1083	Darbepoetin n = 1059	Roksadustat n = 1083	Darbepoetin n = 1059
Per protokoll						
Antall pasienter med hendelser (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
IR	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (95 % KI)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: mortalitet av alle årsaker; ACM er en komponent i MACE/MACE+; KI: konfidensintervall; ESA: erythropoesestimulerende middel; HR: risikoforhold; IR: insidensrate (antall pasienter med hendelse/100 pasientår); MACE: alvorlig kardiovaskulær hendelse (død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og/eller hjerneslag); MACE+: alvorlig kardiovaskulær hendelse inkludert sykehusinnleggelse for enten ustabil angina og/eller kongestiv hjertesvikt.

MACE, MACE+ og ACM i det ESA-kontrollerte ESA-konverteringssettet fra stabilt dialyseavhengige CKD-pasienter

Analyseresultatene for stabilt DD-pasienter for MACE, MACE+ og ACM observert per protokoll viste HR-verdier på henholdsvis 1,18, 1,03 og 1,23, med tilsvarende øvre grenser i 95 %-konfidensintervall for HR-verdiene på 1,38, 1,19 og 1,49 (se tabell 11). Resultatene i tabell 11 bør tolkes med varsomhet ettersom pasienter som fikk roksadustat, vekslet til ESA ved starten av studien; risikoen som det alltid innebærer å veksle til en ny behandling fra en behandling med stabilisert Hb, kan konfundere de observerte resultatene, og det kan derfor vanskelig gjøres noen pålitelig sammenligning av beregnede behandlingseffekter.

Tabell 11. Kardiovaskulær sikkerhet og mortalitet i stabilt DD-gruppen med ESA-kontrollert ESA-konvertering

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksadustat n = 1594	ESA n = 1594	Roksadustat n = 1594	ESA n = 1594	Roksadustat n = 1594	ESA n = 1594
Per protokoll						
Antall pasienter med hendelser (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
IR	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (95 % KI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: mortalitet av alle årsaker; ACM er en komponent i MACE/MACE+; KI: konfidensintervall; ESA: erythropoesestimulerende middel; HR: risikoforhold; IR: insidensrate (antall pasienter med hendelse/100 pasientår); MACE: alvorlig kardiovaskulær hendelse (død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og/eller hjerneslag); MACE+: alvorlig kardiovaskulær hendelse inkludert sykehusinnleggelse for enten ustabil angina og/eller kongestiv hjertesvikt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmaeksponeringen av roksadustat (området under kurven for legemiddelkonsentrasjon i plasma over tid [AUC] og maksimal plasmakonsentrasjon [C_{max}]) er doseproporsjonal innenfor det anbefalte terapeutiske doseområdet. Ved et doseregime på tre ganger i uken oppnås det likevekt i konsentrasjonen av roksadustat i løpet av én uke (3 doser) med minimal akkumulasjon. Farmakokinetikken til roksadustat endres ikke over tid.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) oppnås normalt 2 timer etter dosering i fastende tilstand. Administrering av roksadustat sammen med mat reduserte $C_{\max}$ med 25 %, men endret ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Roksadustat kan derfor tas med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Roksadustat er i stor grad bundet til humane plasmaproteiner (ca. 99 %), hovedsakelig albumin. Blod til plasma-forholdet til roksadustat er 0,6. Distribusjonsvolumet ved likevekt er 24 l.

Biotransformasjon

In vitro-data indikerer at roksadustat er et substrat til enzymene CYP2C8 og UGT1A9, samt BCRP, OATP1B1, OAT1 og OAT3. Roksadustat er ikke et substrat til OATP1B3 eller P-gp. Roksadustat metaboliseres hovedsakelig til hydroksi-roksadustat og roksadustat-*O*-glukuronid. Uendret roksadustat var det viktigste sirkulerende elementet i humant plasma; ingen påviselige metabolitter i humant plasma utgjorde mer enn 10 % av den totale eksponeringen for legemiddelrelatert materiale, og det ble ikke observert noen humanspesifikke metabolitter.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig effektiv halveringstid ($t_{1/2}$) for roksadustat er ca. 15 timer hos pasienter med CKD. Total kropps Clearance (CL/F) av roksadustat er 1,1 l/time hos pasienter med CKD som ikke er på dialyse, og 1,4 l/time hos pasienter med CKD som er på dialyse. Roksadustat og dets metabolitter fjernes ikke i betydelig grad gjennom hemodialyse.

Da radiomerket roksadustat ble administrert oralt hos friske personer, var gjennomsnittlig gjenfunnet radioaktivitet 96 % (50 % i avføring, 46 % i urin). I avføring ble 28 % av dosen skilt ut som uendret roksadustat. Mindre enn 2 % av dosen ble gjenfunnet i urin som uendret roksadustat.

Spesielle populasjoner

Effekter av alder, kjønn, kroppsvekt og etnisitet

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til roksadustat på grunnlag av alder (≥ 18), kjønn, etnisitet, kroppsvekt, nyrefunksjon (eGFR) eller dialysestatus hos voksne pasienter med anemi forårsaket av CKD.

Hemodialyse

Hos dialyseavhengige CKD-pasienter ble det ikke observert markerte forskjeller i farmakokinetiske parameterverdier når roksadustat ble administrert 2 timer før eller 1 time etter hemodialyse. Dialyse er en ubetydelig clearancevei totalt sett for roksadustat.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose på 100 mg roksadustat var gjennomsnittlig AUC for roksadustat 23 % høyere og gjennomsnittlig $C_{\max}$ 16 % lavere hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B) og normal nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal lever- og nyrefunksjon. Personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B) og normal nyrefunksjon viste en økning i ubundet AUC_{inf} for roksadustat (+ 70 %) sammenlignet med hos friske personer.

Farmakokinetikken til roksadustat hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) har ikke blitt studert.

Interaksjoner mellom legemidler

Basert på *in vitro*-data er roksadustat en hemmer av CYP2C8, BCRP, OATP1B1 og OAT3 (se pkt. 4.5). Farmakokinetikken til rosiglitazon (moderat sensitivt substrat til CYP2C8) ble ikke påvirket av samtidig administrering av roksadustat. Roksadustat kan være en hemmer av intestinallyt, men ikke hepatisk UGT1A1 og viste ingen hemming av andre CYP-metaboliserende enzymer eller transportører, eller induksjon av CYP-enzymene i klinisk relevante konsentrasjoner. Oralt adsorberende kull eller omeprazol har ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken til roksadustat. Clopidogrel har ingen virkning på roksadustat-eksponeringen hos pasienter med CKD.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av toksisitet ved gjentatt dosering

I en 26-ukersstudie av periodisk gjentatt dosering på Sprague-Dawley- eller Fisher-rotter førte roksadustat ved ca. 4 til 6 ganger den totale AUC ved maksimal anbefalt human dose (MRHD) til histopatologiske funn, inkludert valvulopati i aorta- og atrioventrikulærklaffer (AV). Disse funnene forekom hos overlevende dyr på avslutningstidspunktet, samt hos dyr som ble avsluttet tidlig mens de var i moribund tilstand. Funnene var ikke fullstendig reversible, da de også var til stede hos dyrene etter en 30-dagers restitusjonsperiode.

I toksisitetsstudier av gjentatt dosering på friske dyr ble det observert forsterket farmakologisk virkning som førte til overdreven erytropoese.

Det ble observert hematologiske endringer som for eksempel en reduksjon i sirkulerende blodplater og en økning i aktivert partiell tromboplastintid og protrombintid hos rotter fra rundt 2 ganger den totale AUC ved MRHD. Det ble observert tromber i benmarg (systemisk eksponering på rundt 7 ganger den totale AUC ved MRHD hos rotter), nyrer (systemisk eksponering på rundt 5 til 6 ganger den totale AUC ved MRHD hos rotter), lunger (systemisk eksponering på rundt 8 og 2 ganger den totale AUC ved MRHD hos henholdsvis rotter og krabbemakaker) og hjertet (systemisk eksponering på rundt 4 til 6 ganger den totale AUC ved MRHD hos rotter).

Hjernesikkerhet

I en 26-ukersstudie av periodisk gjentatt dosering på Sprague-Dawley-rotter ble det observert et histologisk funn med hjernenekrose og gliose på ett dyr ved rundt 6 ganger den totale AUC ved MRHD. Hos Fisher-rotter som ble behandlet like lenge, ble det observert nekrose i hjernen/hippocampus hos totalt fire dyr ved rundt 3 til 5 ganger den totale AUC ved MRHD.

Det ble ikke observert lignende funn hos krabbemakaker som fikk administrert roksadustat periodisk i 22 eller 52 uker, ved systemisk eksponering på opptil 2 ganger den totale AUC ved MRHD.

Karsinogenitet og mutagenitet

Roksadustat testet negativt i Ames' *in vitro*-mutagenitetstest, i en *in vitro*-kromosomaberrasjonstest på lymfocytter i humant perifert blod og en *in vivo*-mikronukleustest på mus ved 40 ganger MRHD basert på en humantilsvarende dose.

I karsinogenitetsstudier på mus og rotter ble det administrert roksadustat på dyr med et klinisk doseringsregime på tre ganger per uke. På grunn av hurtig clearance av roksadustat hos gnagere var den systemiske eksponeringen ikke kontinuerlig i doseringsperioden. Mulige utilsiktede karsinogene virkninger kan således være underrapportert.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie på mus ble det observert en signifikant økning i forekomsten av bronkoalveolært karsinom i lav- og høydosegruppene (systemisk eksponering på rundt 1 og 3 ganger den totale AUC ved MRHD). Det ble observert en signifikant økning av fibrosarkom i subkutis hos hunndyr i høydosegruppen (systemisk eksponering på rundt 3 ganger den totale AUC ved MRHD).

I en 2-årig karsinogenitetsstudie på rotter ble det observert en signifikant økning i forekomsten av adenom i melkekjertlene ved middels dosenivå (systemisk eksponering på mindre enn 1 gang den totale AUC ved MRHD). Funnet var imidlertid ikke doserelatert; forekomsten av denne tumortypen var lavere ved det høyeste dosenivået som ble testet (systemisk eksponering på rundt 2 ganger den totale AUC ved MRHD), og ble derfor ikke ansett for å være relatert til testproduktet.

I de kliniske studiene ble det ikke observert lignende funn som i karsinogenitetsstudiene på mus og rotter.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Roksadustat hadde ingen effekt på paring eller fruktbarhet hos hann- eller hunnrotter ved rundt 4 ganger den humane eksponeringen ved MRHD. Ved NOAEL hos hannrotter ble det imidlertid

observert en reduksjon i vekten av epididymis og sædlederne (med væske) uten effekter på mannlig fruktbarhet. NOEL for alle funn relatert til mannlige kjønnsorganer var 1,6 ganger MRHD. Hos hunnrotter var det en økning i antall ikke-levedyktige embryoer og tap etter implantasjon ved dette dosenivået sammenlignet med hos kontrolldyrene.

Studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet på rotter og kaniner viste en reduksjon i gjennomsnittlig kroppsvekt hos foster og avkom, en økning i gjennomsnittlig placentavekt, abort og dødelighet hos avkom.

Gravide Sprague-Dawley-rotter som fikk administrert roksadustat daglig fra implantasjon til lukkingen av den harde ganen (dag 7–17 i drektighetsperioden), viste redusert føtal kroppsvekt og økte skjelettforandringer ved rundt 6 ganger den totale AUC ved MRHD. Roksadustat hadde ingen effekt på føtal overlevelse etter implantasjon.

Gravide New Zealand-kaniner fikk administrert roksadustat daglig fra dag 7 til 19 i drektighetsperioden, og det ble utført keisersnitt ved dag 29 i drektighetsperioden. Administrering av roksadustat ved systemisk eksponering på opptil rundt 3 ganger den totale AUC ved MRHD ga ingen embryo-/fosterrelaterte funn. En voksen hunnkanin aborterte imidlertid ved rundt 1 gang den totale AUC ved MRHD, og to voksne hunnkaniner aborterte ved rundt 3 ganger den totale AUC ved MRHD. Hunnkaninene som aborterte, var tynne.

I studien av perinatal/postnatal utvikling på Sprague-Dawley-rotter ble gravide hunnrotter administrert roksadustat daglig fra dag 7 i drektighetsperioden til dag 20 i laktasjonsperioden. Under laktasjonsperioden viste avkom av hunnrotter som var blitt administrert roksadustat ved rundt 2 ganger den totale C_{max} ved MRHD, høy mortalitet i perioden før avvenning og ble avlivet ved avvenning. Avkom fra hunnrotter som ble administrert roksadustat ved doser som førte til systemisk eksponering på rundt 3 ganger den humane eksponeringen ved MRHD, viste en signifikant reduksjon i overlevelse 21 dager etter fødsel (laktasjonsindeks) sammenlignet med avkom fra kontrollkull.

I en kryssfostringsstudie ble de mest markerte effektene på levedyktigheten til rotteavkom observert hos avkom som bare ble eksponert for roksadustat etter fødsel, og avkom som ble eksponert for roksadustat før fødselen, hadde lavere levedyktighet enn avkom som ikke var eksponert.

I en kryssfostringsstudie hvor avkom av ueksponerte rotter ble kryssfostret hos mødre som var behandlet med roksadustat (humantilsvarende dose ca. 2 ganger MRHD), ble det påvist roksadustat i plasma hos avkommet, noe som indikerer at legemidlet overføres via melken. Det var roksadustat i melken fra disse mødrene. Avkom som ble eksponert for melk som inneholdt roksadustat, viste en lavere overlevelseshastighet (85,1 %) sammenlignet med avkom fra ubehandlede mødre som ble kryssfostret hos ubehandlede mødre (98,5 % overlevelseshastighet). Den gjennomsnittlige kroppsvekten til det overlevende avkommet som var eksponert for roksadustat i laktasjonsperioden, var i tillegg mindre enn kontrollavkommet (ingen eksponering *in utero* – ingen eksponering i melk).

Kardiovaskulær sikkerhet

En farmakologisk studie av kardiovaskulær sikkerhet viste økt hjerterefrekvens etter en enkelt administrering av 100 mg/kg roksadustat på aper. Det ble ikke observert noen effekt på hERG eller EKG. Andre sikkerhetsfarmakologiske studier på rotter har vist at roksadustat reduserte den totale perifere motstanden etterfulgt av en refleksøkning i hjerterefrekvens fra rundt seks ganger eksponeringen ved MRHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460 (i))

Kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose (E468)
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)
Talkum (E553b)
Polyetylen glykol (E1521)
Allurarød AC aluminiumlakk (E129)
Titandioksid (E171)
Lecitin (soya) (E322)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforerte endoseblisterpakninger av PVC/aluminium i esker.
Pakningsstørrelser: 12 x 1 og 36 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12 x 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/21/1574/001 - 005

36 x 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/21/1574/006 - 010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. august 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 20 mg filmdrasjerte tabletter
roksadustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg roksadustat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, små mengder soyalecitin og allurarød AC aluminiumlakk (E129).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

12x1 filmdrasjerte tabletter
36x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1574/001 12 filmdrasjerte tabletter
EU/1/21/1574/006 36 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

evrenzo 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evrenzo 20 mg tabletter
roksadustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Astellas

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 50 mg filmdrasjerte tabletter
roksadustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg roksadustat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, små mengder soyalecitin og allurarød AC aluminiumlakk (E129).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

12x1 filmdrasjerte tabletter
36x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1574/002 12 filmdrasjerte tabletter
EU/1/21/1574/007 36 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

evrenzo 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evrenzo 50 mg tabletter
roksadustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Astellas

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 70 mg filmdrasjerte tabletter
roksadustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 70 mg roksadustat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, små mengder soyalecitin og allurarød AC aluminiumlakk (E129).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

12x1 filmdrasjerte tabletter
36x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1574/003 12 filmdrasjerte tabletter
EU/1/21/1574/008 36 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

evrenzo 70 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evrenzo 70 mg tabletter
roksadustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Astellas

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 100 mg filmdrasjerte tabletter
roksadustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg roksadustat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, små mengder soyalecitin og allurarød AC aluminiumlakk (E129).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

12x1 filmdrasjerte tabletter
36x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1574/004 12 filmdrasjerte tabletter
EU/1/21/1574/009 36 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

evrenzo 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evrenzo 100 mg tabletter
roksadustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 150 mg filmdrasjerte tabletter
roksadustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 150 mg roksadustat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, små mengder soyalecitin og allurarød AC aluminiumlakk (E129).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

12x1 filmdrasjerte tabletter
36x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1574/005 12 filmdrasjerte tabletter
EU/1/21/1574/010 36 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

evrenzo 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evrenzo 150 mg tabletter
roksadustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Astellas

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Evrenzo 20 mg filmdrasjerte tabletter
Evrenzo 50 mg filmdrasjerte tabletter
Evrenzo 70 mg filmdrasjerte tabletter
Evrenzo 100 mg filmdrasjerte tabletter
Evrenzo 150 mg filmdrasjerte tabletter
roksadustat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Evrenzo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Evrenzo
3. Hvordan du bruker Evrenzo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Evrenzo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Evrenzo er og hva det brukes mot

Hva Evrenzo er

Evrenzo er et legemiddel som øker mengden av røde blodceller og hemoglobin i blodet. Det inneholder virkestoffet roksadustat.

Hva Evrenzo brukes mot

Evrenzo brukes til å behandle voksne med symptomatisk anemi som forekommer hos pasienter med kronisk nyresykdom. Anemi vil si at du har for få røde blodceller og for lite hemoglobin. Det kan føre til at kroppen ikke får nok oksygen. Anemi kan forårsake symptomer som tretthet, svakhetsfølelse eller kortpustethet.

Hvordan Evrenzo virker

Roksadustat, virkestoffet i Evrenzo, virker ved å øke mengden av HIF, et stoff i kroppen som øker produksjonen av røde blodceller når oksygennivået er lavt. Ved å øke HIF-nivåene øker legemidlet produksjonen av røde blodceller og mengden av hemoglobin (det oksygenbærende proteinet i røde blodceller). Dette øker oksygentilførselen til kroppen og kan redusere anemisymptomene.

2. Hva du må vite før du bruker Evrenzo

Bruk ikke Evrenzo

- dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya, da Evrenzo inneholder soyalecitin.
- dersom du er allergisk overfor roksadustat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er mer enn 6 måneder gravid (det er også best å unngå dette legemidlet tidlig i graviditeten – se avsnittet om graviditet).
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Evrenzo:

- dersom du har epilepsi eller noen gang har hatt kramper eller anfall.
- dersom du har tegn og symptomer på en infeksjon, for eksempel feber, hete- eller frysetokter, sår hals, rennende nese, kortpustethet, svakhetsfølelse, forvirring, hoste, oppkast, diaré eller magesmerter, følelse av svie når du tisser, rød eller øm hud eller sår på kroppen.
- dersom du har en leversykdom.

Kronisk nyresykdom og anemi kan øke risikoen for hjerte-/karhendelser og død. Det er viktig å kontrollere anemien. Legen vil overvåke hemoglobinet ditt og vurdere behandlingsregimet, da anemibehandling og vekslning mellom anemibehandlinger også kan ha en negativ virkning på hjerte-/karhelsen din.

Snakk med lege eller apotek umiddelbart:

- dersom du får blodpropper:
 1. i blodårene i bena (dyp venetrombose eller DVT), med tegn som smerter og/eller hevelse i bena, kramper eller en varmekfølelse i det berørte benet
 2. i lungene (lungeembolisme eller PE), med tegn som kan omfatte plutselig kortpustethet, brystsmerter (vanligvis verre mens du puster), engstelse, svimmelhet, ørhet eller besvimelse; høy puls, hoste (noen ganger med blod)
 3. i blodtilgangen som benyttes ved hemodialyse (trombose i vaskulær tilgang eller VAT), slik at tilgangen ikke fungerer lenger; med tegn som kan omfatte hevelse, rødhet, hardere eller tykkere hud rundt tilgangen, væsning på tilgangsstedet, ingen følelse av vibrasjoner over tilgangsområdet
- dersom du får et krampeanfall (kramper eller anfall) eller varseltegn på at et krampeanfall kan inntreffe, som hodepine, irritabilitet, frykt, forvirring eller uvanlige følelser
- dersom du har tegn og symptomer på infeksjon, for eksempel feber, hete- eller frysetokter, sår hals, rennende nese, kortpustethet, svakhetsfølelse, forvirring, hoste, oppkast, diaré eller magesmerter, svie når du tisser, rød eller øm hud eller sår på kroppen.

Misbruk kan føre til en økning i mengden blodceller som kan gjøre blodet tykkere. Dette kan forårsake livstruende problemer i hjerte-karsystemet.

Barn og ungdom

Evrenzo skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år, da det mangler kunnskap om bruk av legemidlet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Evrenzo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Evrenzo kan påvirke måten disse legemidlene virker på, eller disse legemidlene kan påvirke hvordan Evrenzo virker.

Det er spesielt viktig at du snakker med lege eller apotek dersom du har brukt eller bruker noen av følgende legemidler:

- legemidler for å redusere fosfatnivået i blodet (kalles fosfatbindere) eller andre legemidler eller tilskudd som inneholder kalsium, jern, magnesium eller aluminium (kalles multivalente kationer), som sevelamerkarbonat eller kalsiumacetat. Du må ta Evrenzo minst 1 time etter slike legemidler eller tilskudd. Ellers tar ikke kroppen opp roksadustat slik den skal.
- et legemiddel kalt probenecid, som brukes til å behandle urinsyregikt.
- legemidler som brukes til å senke kolesterolnivået, som simvastatin, atorvastatin eller rosuvastatin (også kalt «statiner») eller gemfibrozil.
- andre legemidler som brukes til å behandle anemi, som erytropoesestimulerende midler (ESA-er).

Dersom du normalt tar noen av disse legemidlene, kan det hende legen forandrer på det og forskriver et annet legemiddel til deg mens du behandles med Evrenzo.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid. Evrenzo kan skade det ufødte barnet ditt. Evrenzo er ikke anbefalt i de første 6 månedene av graviditeten og må ikke tas i de siste 3 månedene av graviditeten. Kvinner som bruker Evrenzo, og som kan bli gravide, skal bruke en sikker prevensjonsmetode mens de behandles med Evrenzo og i minst én uke etter den siste dosen med Evrenzo. Hvis du bruker et hormonbasert prevensjonsmiddel, må du i tillegg bruke en barrieremetode, som for eksempel kondom eller pessar.

Du skal ikke amme mens du behandles med Evrenzo. Det er ikke kjent om Evrenzo skilles ut i morsmelk og kan skade barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Krampeanfall kan forekomme som en bivirkning (se avsnitt 4).

Evrenzo inneholder laktose, soyalecitin og allurarød AC aluminiumlakk

Evrenzo inneholder sukker (laktose), små mengder peanøtter og soya (soyalecitin) og et azofargestoff (allurarød AC aluminiumlakk). Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du har en intoleranse overfor noen typer sukker eller er allergisk mot peanøtter, soya eller azofargestoffer.

3. Hvordan du bruker Evrenzo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen vil fortelle deg hvilken dose med Evrenzo du skal bruke.

Legen vil kontrollere hemoglobinnivået ditt regelmessig og øke eller redusere dosen på grunnlag av hemoglobinnivået.

Evrenzo tas gjennom munnen som tabletter.

Bruke Evrenzo

- Ta Evrenzo-dosen tre ganger per uke, med mindre legen har sagt noe annet
- Ta aldri Evrenzo to dager på rad
- Ta Evrenzo på de samme tre dagene hver uke
- Evrenzo kan tas med eller uten mat
- Svelg tablettene hele
- Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses

Ta Evrenzo minst 1 time etter at du har tatt legemidler som reduserer fosfatnivået i blodet (kalles fosfatbindere) eller andre legemidler eller tilskudd som inneholder kalsium, jern, magnesium eller aluminium (kalles multivalente kationer).

Doseringsplan

Doseringsplan med inntak 3 ganger per uke

Evrenzo leveres i en blisterpakning som inneholder legemiddel for 4 uker (12 tabletter), fordelt på 4 rader. Hver rad inneholder 1 uke med legemiddel (3 tabletter). Pass på at du tar tabletter fra den samme raden hele uken.

Dosen varierer fra 20 mg tre ganger per uke til maksimalt 400 mg tre ganger per uke.

Ulike doseringsintervaller

I sjeldne tilfeller (på grunnlag av hemoglobinnivået ditt) kan legen beslutte å redusere Evrenzo-dosen til 20 mg to ganger eller én gang per uke. I så tilfelle vil legen forklare hvilke ukedager du skal ta dosen på.

Når det trengs mer enn 1 tablett for å fylle dosen

I de fleste tilfeller kommer du til å bruke én blisterpakning i måneden. Hvis dosen krever mer enn 1 blisterpakning, må du ta en tablett fra hver blisterpakning på hver doseringsdag. Legen vil forklare deg når og hvor mange tabletter du skal ta.

Legen kommer til å overvåke hemoglobinnivået ditt og kan stoppe behandlingen midlertidig hvis hemoglobinnivået blir for høyt. Ikke gjenoppta behandlingen før legen ber deg om det. Legen forteller deg hvor stor dose du skal ta av Evrenzo, og når du kan begynne å ta det på nytt.

Dersom du tar for mye av Evrenzo

Dersom du tar flere tabletter eller en høyere dose enn du skal, må du kontakte lege umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Evrenzo

- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.
- Hvis det er mer enn 24 timer (1 dag) igjen til neste planlagte dose, skal du ta den glemte dosen så snart som mulig og ta neste dose på neste planlagte dag.
- Hvis det er mindre enn 24 timer (1 dag) til neste planlagte dose: hopp over den glemte dosen og ta neste dose på neste planlagte dag.

Dersom du avbryter behandling med Evrenzo

Ikke slutt å ta dette legemiddel med mindre legen har bedt deg om å gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen mulige bivirkninger kan være alvorlige. Kontakt lege umiddelbart dersom du får noe av dette:

- blodpropp i blodårene i bena (dyp venetrombose eller DVT) (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- blodpropp i lungene (lungeembolisme) (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- blodpropp i blodtilgangen som benyttes ved hemodialyse (trombose i vaskulær tilgang eller VAT), slik at tilgangen lukkes eller slutter å fungere, hvis du bruker en fistel eller graft til dialysetilgang (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- krampeanfall og varseltegn på krampeanfall (kramper eller anfall) (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- sepsis, en alvorlig og i sjeldne tilfeller livstruende infeksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- rødhet og flassing av hud over et større område av kroppen, som kan være kløende eller smertefullt (eksfoliativ dermatitt) (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- økt kaliumnivå
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- kvalme
- diaré
- hevelse på grunn av væskeansamling i ben og armer (perifert ødem)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- søvnvansker (insomni)
- hodepine
- oppkast
- forstoppelse

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- økt mengde bilirubin i blodet

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- nedsatt funksjon i skjoldbruskkjertelen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Evrenzo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Evrenzo

Evrenzo 20 mg:

- Virkestoff er roksadustat. Hver tablett inneholder 20 mg roksadustat.

Evrenzo 50 mg:

- Virkestoff er roksadustat. Hver tablett inneholder 50 mg roksadustat.

Evrenzo 70 mg:

- Virkestoff er roksadustat. Hver tablett inneholder 70 mg roksadustat.

Evrenzo 100 mg:

- Virkestoff er roksadustat. Hver tablett inneholder 100 mg roksadustat.

Evrenzo 150 mg:

- Virkestoff er roksadustat. Hver tablett inneholder 150 mg roksadustat.

Andre innholdsstoffer er:

- tablettkjerne: laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose (E468), povidon (E1201), magnesiumstearat (E470b).
- filmdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), talkum (E553b), polyetylglykol (E1521), allurarød aluminiumlakk AC (E129), titandioksid (E171), lecitin (soya) (E322).

Hvordan Evrenzo ser ut og innholdet i pakningen

Evrenzo 20 mg er røde, ovale filmdrasjerte tabletter, med «20» preget på én side.

Evrenzo 50 mg er røde, ovale filmdrasjerte tabletter, med «50» preget på én side.

Evrenzo 70 mg er røde, runde filmdrasjerte tabletter, med «70» preget på én side.

Evrenzo 100 mg er røde, ovale filmdrasjerte tabletter, med «100» preget på én side.

Evrenzo 150 mg er røde, mandelformede filmdrasjerte tabletter, med «150» preget på én side.

Evrenzo er tilgjengelig i perforerte endoseblisterpakninger av PVC/aluminium, som inneholder 12 x 1 filmdrasjerte tabletter og 36 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

Tilvirker

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.