

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evrenzo 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Evrenzo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Evrenzo 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Evrenzo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Evrenzo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Evrenzo 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 20 mg roksadustaati.

Evrenzo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 50 mg roksadustaati.

Evrenzo 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 70 mg roksadustaati.

Evrenzo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 100 mg roksadustaati.

Evrenzo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 150 mg roksadustaati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40,5 mg laktoosi, 0,9 mg võlupunast AC alumiiniumlakki ja 0,21 mg sojaletsitiini.

Üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 101,2 mg laktoosi, 1,7 mg võlupunast AC alumiiniumlakki ja 0,39 mg sojaletsitiini.

Üks 70 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 141,6 mg laktoosi, 2,1 mg võlupunast AC alumiiniumlakki ja 0,47 mg sojaletsitiini.

Üks 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 202,4 mg laktoosi, 2,8 mg võlupunast AC alumiiniumlakki ja 0,63 mg sojaletsitiini.

Üks 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 303,5 mg laktoosi, 3,7 mg võlupunast AC alumiiniumlakki ja 0,84 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Evrenzo 20 mg tabletid

Punased, ovaalsed tabletid (ligikaudu 8 mm × 4 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '20'.

Evrenzo 50 mg tabletid

Punased, ovaalsed tabletid (ligikaudu 11 mm × 6 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '50'.

Evrenzo 70 mg tabletid

Punased, ümarad tabletid (ligikaudu 9 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '70'.

Evrenzo 100 mg tabletid

Punased, ovaalsed tabletid (ligikaudu 14 mm × 7 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '100'.

Evrenzo 150 mg tabletid

Punased, mandlikujulised tabletid (ligikaudu 14 mm × 9 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '150'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Evrenzo on näidustatud kroonilise neeruhaigusega seotud sümptomaatilise aneemia raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi roksadustaadiga peab alustama aneemiaga patsientide ravis kogenud arst. Enne ravi alustamist Evrenzoga ja annuse suurendamise üle otsustamisel tuleb hinnata kõiki muid aneemia põhjusi.

Aneemia sümptomid ja järelnähud võivad sõltuda vanusest, soost ja üldisest haiguskoormusest; arstil on vaja hinnata konkreetse patsiendi haiguse kliinilist kulgu ja haigusseisundit. Lisaks aneemia sümptomitele võib konkreetse patsiendi haiguse kliinilise kulu ja haigusseisundi hindamisel olla oluline hinnata selliseid kriteeriume nagu hemoglobiinisalduse (Hb) languse kiirus, varasem ravivastus rauaravile ja vere punaliblede ülekannete vajaduse tekkimise risk,

Annustamine

Roksadustaadi sobiv annus tuleb võtta suu kaudu kolm korda nädalas, mittejärjestikustel päevadel.

Annus tuleb määrata individuaalselt Hb sihtsisalduste 10 kuni 12 g/dl saavutamiseks ja säilitamiseks, nagu allpool kirjeldatud.

Kui hemoglobiinisalduste kliiniliselt olulist tõusu ei saavutata, ei tohi ravi roksadustaadiga pärast 24 nädalat kestnud ravi jätkata. Enne ravi uuesti alustamist Evrenzoga tuleb leida ebapiisava ravivastuse alternatiivne põhjus ja seda ravida.

Algannus ravi alustamisel

Enne ravi alustamist tuleb tagada piisavate rauavarude olemasolu.

Hetkel erütropoeesi stimuleeriva ainega (ESA) mitteravitavad patsiendid

Aneemiaravi alustamiseks patsientidel, keda ei ole ESA-ga varem ravitud, on patsientidel kehakaaluga alla 100 kg roksadustaadi soovitatav algannus 70 mg kolm korda nädalas ja patsientidel kehakaaluga 100 kg ja rohkem roksadustaadi soovitatav algannus 100 mg kolm korda nädalas.

Ravilt ESA-ga üleviidavad patsiendid

Hetkel ESA-ga ravitavad patsiendid võib üle viia ravile roksadukstaadiga, kuid ESA-ga ravimisel muus osas stabiilsete dialüüsi saavate patsientide üleviimist võib kaaluda ainult piisava kliinilise põhjenduse korral (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

ESA-ga ravimisel muus osas stabiilsete dialüüsi mittesaavate patsientide üleviimist ei ole uuritud. Nende patsientide roksadustaadiga ravimise üle otsustamisel tuleb lähtuda kasu-riski suhtest konkreetsel patsiendil.

Roksdustaadi soovitatav algannus põhineb keskmisel määratud ESA annusel 4 nädala jooksul enne üleviimist (vt tabel 1). Roksdustaadi esimene annus tuleb võtta kasutatava ESA järgmise ettenähtud annuse asemel.

Tabel 1. ESA kasutamisel üleviidavate patsientide roksadustaadi kolm korda nädalas võetavad algannused

Alfadarbepoetiini intravenoosne või subkutaanne annus (mikrogrammi nädalas)	Epoetiini intravenoosne või subkutaanne annus (RÜ nädalas)	Metoksüpolüetüleenglükool-epoetiini beeta intravenoosne või subkutaanne annus (mikrogrammi kuus)	Roksdustaadi annus (milligrammi kolm korda nädalas)
Vähem kui 25	Vähem kui 5 000	Vähem kui 80	70
25 kuni vähem kui 40	5 000 kuni 8 000	80 kuni 120 (kaasa arvatud)	100
40 kuni 80 (kaasa arvatud)	Rohkem kui 8 000 kuni 16 000 (kaasa arvatud)	Rohkem kui 120 kuni 200 (kaasa arvatud)	150
Rohkem kui 80	Rohkem kui 16 000	Rohkem kui 200	200

ESA: erütropoeesi stimuleeriv aine

Annuse kohandamine ja Hb-sisalduse jälgimine

Individaalne säilitusannus on vahemikus 20 mg kuni 400 mg kolm korda nädalas (vt lõik „Maksimaalne soovitatav annus“). Hb-sisaldusi tuleb jälgida iga kahe nädala järel kuni soovitud Hb-sisalduse 10 kuni 12 g/dl saavutamiseni ja stabiliseerumiseni ning seejärel iga 4 nädala järel või vastavalt kliinilisele näidustusele.

Roksdustaadi annust võib algannuselt astmeliselt suurendada või vähendada 4 nädala möödumisel ravi algusest ja seejärel iga 4 nädala järel, välja arvatud, kui Hb-sisaldus suureneb rohkem kui 2 g/dl võrra, sest sel juhul tuleb annust kohe ühe astme võrra vähendada. Roksdustaadi annuse kohandamisel tuleb arvesse võtta Hb-sisaldust hetkel ja Hb-sisalduse hiljutist muutust viimase 4 nädala jooksul ning järgida annuse kohandamise samme annuse kohandamise algoritmi järgi, nagu tabelis 2 kirjeldatud.

Annuse astmelisel kohandamisel tuleb järgida saadaval olevate annuste järjestust:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (ainult dialüüsi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel).

Tabel 2. Annuse kohandamise reeglid

Hb-sisalduse muutus viimase 4 nädala jooksul*	Hb-sisaldus hetkel (g/dl):			
	Vähem kui 10,5	10,5 kuni 11,9	12,0 kuni 12,9	13,0 või rohkem
Väärtuse muutus rohkem kui +1,0 g/dl	Mitte muuta	Vähendada annust ühe astme võrra	Vähendada annust ühe astme võrra	Jätta annus ära, jälgida Hb-sisaldust ja jätkata annustamist, kui Hb-sisaldus on väiksem kui 12,0 g/dl, kahe astme võrra väiksema annusega
Väärtuse muutus -1,0 kuni +1,0 g/dl	Suurendada annust ühe astme võrra	Mitte muuta	Vähendada annust ühe astme võrra	
Väärtuse muutus vähem kui -1,0 g/dl	Suurendada annust ühe astme võrra	Suurendada annust ühe astme võrra	Mitte muuta	

Roksdustaadi annust ei tohi kohandada sagedamini kui iga 4 nädala järel, välja arvatud, kui Hb-sisaldus tõuseb 4 nädala jooksul mingil ajal rohkem kui 2 g/dl, sest sel juhul tuleb annust kohe ühe astme võrra vähendada.

* Hemoglobiinisalduse (Hb) muutus viimase 4 nädala jooksul = (Hb-sisaldus hetkel) – (eelmine Hb-sisaldus 4 nädalat tagasi).

Kui patsient kasutab juba väikseimat annust (20 mg kolm korda nädalas) ja tal on vaja annust täiendavalt vähendada, ei tohi 20 mg tabletti annuse vähendamiseks osadeks murda, vaid tuleb vähendada sagedust kahe korra nädalas. Kui annust on vaja täiendavalt vähendada, võib annuse sagedust veelgi vähendada, ühe korra nädalas.

Säilitusannus

Pärast Hb-sisalduse stabiliseerumist sihttasemel 10 kuni 12 g/dl, tuleb Hb-sisalduse regulaarset jälgimist jätkata ning järgida annuse kohandamise reegleid (vt tabel 2).

Ravi ajal roksadustaadiga dialüüsi saamist alustavad patsiendid

Kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kellel alustatakse dialüüsi ravi ajal roksadustaadiga, ei ole annuse spetsiaalne kohandamine vajalik. Tuleb järgida tavalisi reegleid annuse kohandamiseks (vt tabel 2).

Roksadustaadi kasutamine samaaegselt indutseerivate või inhibeerivate ainetega

CYP2C8 tugevate inhibiitoritega (nt gemfibrosiil) või indutseerijatega (nt rifampitsiin) või UGT1A9 inhibiitoritega (nt probenetsiid) samaaegse ravi alustamisel või lõpetamisel tuleb rutiinselt jälgida Hb-sisaldusi ja järgida annuse kohandamise reegleid (vt tabel 2; vt ka lõigud 4.5 ja 5.2).

Maksimaalne soovituslik annus

Dialüüsi mittedaavatel patsientidel ei tohi ületada roksadustaadi annust 3 mg/kg kehakaalu kohta või 300 mg kolm korda nädalas, olenevalt sellest, kumb on väiksem.

Dialüüsi saavatel patsientidel ei tohi ületada roksadustaadi annust 3 mg/kg kehakaalu kohta või 400 mg kolm korda nädalas, olenevalt sellest, kumb on väiksem.

Vahelejäänud annus

Kui annus on vahele jäänud ja järgmise ettenähtud annuseni on rohkem kui 1 ööpäev, tuleb vahelejäänud annus võtta niipea kui võimalik. Kui järgmise ettenähtud annuseni on jäänud üks ööpäev või vähem, tuleb vahelejäänud annus vahele jätta ja võtta järgmine annus järgmisel ettenähtud päeval. Seejärel tuleb igal juhul jätkata regulaarse annustamise ajakavaga.

Erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' aste A) patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2) ei ole algannuse kohandamine vajalik.

Roksadustaadi väljakirjutamisel mõõduka maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Ravi alustamisel mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' aste B) tuleb algannust vähendada poole võrra või poolele algannusele lähedase tasemeni. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ei ole Evrenzo kasutamine soovitatav, sest sellel rühmal ei ole ravimi ohutust ja efektiivsust hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Roksadustaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Evrenzo õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta suu kaudu koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb tervelt alla neelata ja neid ei tohi närida, katki murda ega purustada, sest nendes tingimustes kliinilised andmed puuduvad ning tableti valgustundlikku tuuma tuleb kaitsta valguse toimel lagunemise eest.

Tablette tuleb võtta vähemalt 1 tund pärast fosfaate siduvate ainete (välja arvatud lantaan) või muude mitmevalentseid katioone, nagu kaltsium, raud, magneesium või alumiinium, sisaldavate ravimite manustamist (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Evrenzo on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- Ülitundlikkus toimeaine, maapähklite, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Raseduse kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südame-veresoonkonna ja suremusega seotud risk

Roksadustaadi raviga kaasnev südame-veresoonkonna ja suremusega seotud risk on hinnangute kohaselt võrreldav ESA raviga kaasneva südame-veresoonkonna ja suremusega seotud riskiga, lähtudes nende kahe raviviisi otsesest võrdlusest (vt lõik 5.1). Kuna kroonilise neeruhaigusega seotud aneemiaga patsientidel, kes ei saanud dialüüsi, ei saanud seda riski platseeboga võrreldes piisava kindlusega hinnata, tuleb nende patsientide roksadustaadiga ravimise üle otsustamisel lähtuda samadest kaalutlustest, mida kohaldatakse enne ravi ESA-ga. Peale selle on tuvastatud mitu kaasnevat tegurit, mis võivad seda riski põhjustada, sealhulgas ravile mitteallumine ja ESA-ga ravitavate stabiilsete dialüüsi saavate patsientide üleviimine (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Ravile mitteallumise korral ei tohi ravi roksadustaadiga jätkata kauem kui 24 nädalat alates ravi alustamisest (vt lõik 4.2). ESA-ga ravitavate muus osas stabiilsete dialüüsi saavate patsientide üleviimist võib kaaluda ainult piisava kliinilise põhjenduse korral (vt lõik 4.2). Stabiilsetel ESA-ga ravitavatel patsientidel, kellel on kroonilise neeruhaigusega seotud aneemia ja kes ei saa dialüüsi, ei saanud seda riski hinnata, sest neid patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide roksadustaadiga ravimise üle otsustamisel tuleb lähtuda kasu-riski suhtest konkreetsel patsiendil.

Veresoonte trombootilised nähud

Tuvastatud veresoonte trombootiliste nähtude, muu hulgas süvaveeni tromboosi, kopsuarterite trombemboolia ning ajuinfarkti riski ja roksadustaadiga ravi kasulikkust tuleb hoolikalt kaaluda eelkõige patsientidel, kellel on olemasolevad riskifaktorid veresoonte tromboosi tekkeks, sealhulgas ülekaal ja varem esinenud veresoonte trombootilised nähud (nt süvaveeni tromboos ja kopsuarterite trombemboolia). Kliinilistes uuringutes esines patsientidel süvaveeni tromboosi sageli ja kopsuarterite trombembooliat aeg-ajalt. Enamik süvaveeni tromboosi, kopsuarterite trombemboolia ja ajuinfarkti juhte olid tõsised. Teatatud on surmaga lõppenud ajuinfarkti juhtudest.

Mõningatel tserebrovaskulaarsete tüsistuste juhtudel on täheldatud Hb-taseme kiiret tõusu.

Kliinilistes uuringutes esines dialüüsi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel väga sageli vaskulaarse juurdepääsutee tromboosi (vt lõik 4.8). Nende patsientide seas oli vaskulaarse juurdepääsutee tromboosi juhtude esinemissagedus ravi ajal roksadustaadiga suurim esimese 12 nädala jooksul pärast ravi alustamist, eeskätt Hb-taseme korral üle 12 g/dl ja Hb-taseme tõusu korral rohkem kui 2 g/dl 4 nädala jooksul. Soovitav on hoolikalt jälgida Hb-taset ja kohandada annust vastavalt annuse kohandamise reeglitele (vt tabel 2), et Hb-taseme tõusu vältida.

Veresoonte trombootiliste nähtude ja sümptomitega patsiente tuleb kohe hinnata ja ravida tavaravi juhiste kohaselt. Otsus ravi katkestada või lõpetada peab põhinema individuaalsel kasu-riski suhte hinnangul.

Krambihood

Kliinilistes uuringutes esines roksadustaadiga ravitud patsientidel sageli krambihooge (vt lõik 4.8). Roksadustaadi kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on esinenud krambihooge (krampikiskumine), epilepsiat või krambihoogude tekkimist soodustavaid haigusseisundeid, nagu kesknärvisüsteemi infektsioonid. Otsus konkreetsel patsiendil ravi katkestada või lõpetada peab põhinema kasu-riski suhtel.

Rasked infektsioonid

Kõige sagedamini esinenud rasked infektsioonid olid kopsupõletik ja kuseteede infektsioonid. Infektsiooni nähtude ja sümptomitega patsiente tuleb kohe hinnata ja ravida tavaravi juhiste kohaselt.

Sepsis

Sepsis oli üks sagedamini esinenud raskeid infektsioone ja hõlmas surmaga lõppenud juhtumeid. Sepsise (nt kogu kehas leviv infektsioon madala vererõhu ja potentsiaalse elundipuudulikkusega) nähtude ja sümptomitega patsiente tuleb kohe hinnata ja ravida tavaravi juhiste kohaselt.

Sekundaarne hüpotüreooos

Roksadustaadi kasutamise ajal on teatatud sekundaarse hüpotüreooosi juhtudest (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid olid pöörduvad roksadustaadi ärajätmisel. Kliinilise näidustuse korral on soovituslik kilpnäärme funktsiooni jälgimine.

Ebapiisav allumine ravile

Kui ravivastus roksadustaadiga ravimisele on ebapiisav, tuleb välja selgitada põhjustavad tegurid. Toiteainete puudused tuleb korrigeerida. Erütropoeetilist ravivastust võivad kahjustada ka samaaegsed infektsioonid, varjatud verekaotus, hemolüüs, raske alumiiniumimürgistus, olemasolevad hematoloogilised haigused või luuüdi fibroos. Hindamisel tuleb võtta arvesse ka retikulotsüütide arvu. Kui ravile allumatuse tüüpilised põhjused on välistatud ja patsiendil on retikulotsütopeeniat, tuleb kaaluda luuüdi uurimist. Ebapiisava ravivastuse selge põhjuse puudumisel ei tohi ravi Evrenzoga pärast 24-nädalast ravi jätkata.

Maksafunktsiooni kahjustus

Roksadustaadi manustamisel mõõduka maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (Child-Pugh' aste B). Evrenzo kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (Child-Pugh' aste C) (vt lõik 5.2).

Rasedus ja rasestumisvastased vahendid

Ravi roksadustaadiga ei tohi alustada naistel, kes soovivad rasestuda, raseduse ajal või kui raseduse ajal on diagnoositud kroonilise neeruhaigusega seotud aneemia. Sel juhul tuleb vajadusel alustada alternatiivset ravi. Kui patsient rasestub roksadustaadi manustamise ajal, tuleb ravi lõpetada ja alustada vajadusel alternatiivset ravi. Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast Evrenzo viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Väärkasutamine

Väära kasutamise korral võib hematokrit liigselt suureneda. Sellega võivad kaasneda eluohtlikud südame ja veresoontkonnaga seotud tüsistused.

Abiained

Evrenzo sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Evrenzo sisaldab võlupunast AC alumiiniumlakki (vt lõik 6.1), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Evrenzo sisaldab mikrokogustes sojaletsitiini. Maapähklite või soja vastu allergilised patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime roksadustaadile

Fosfaate siduvad ained ja muud mitmevalentseid katioone sisaldavad ravimid

Roksadustaadi manustamine koos fosfaate siduvate ainete sevelameerkarbonaadi või kaltsiumatsetaadiga tervetele uuringus osalejatele vähendas roksadustaadi AUC-d vastavalt 67% ja 46% ja C_{max} -i 66% ja 52%. Roksadustaadi võib moodustada kelaate mitmevalentsete katioonidega,

mida sisaldub fosfaate siduvates ainetes või teistes kaltsiumi, rauda, magneesiumi või alumiiniumi sisaldavates ravimites. Fosfaate siduvate ainete koosmanustamise ajatamine (vähemalt 1 tund vahet) kroonilise neeruhaigusega patsientidel roksadustaadi kontsentratsioonidele kliiniliselt olulist mõju ei avaldanud. Roksadustaati tuleb võtta vähemalt 1 tund pärast fosfaate siduvate ainete või teiste mitmevalentseid katioone sisaldavate ravimite või toidulisandite manustamist (vt lõik 4.2). See piirang ei kohaldu lantaankarbonaadi suhtes, sest roksadustaadi manustamine koos lantaankarbonaadiga ei põhjustanud roksadustaadi plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisi muutusi.

CYP2C8 või UGT1A9 aktiivsust mõjutavad ained

Roksadustaat on CYP2C8 ja UGT1A9 substraat. Roksadustaadi manustamisel koos gemfibrosiiliga (CYP2C8 ja OATP1B1 inhibiitor) või probenetsiidiga (UGT ja OAT1/OAT3 inhibiitor) tervetele uuringus osalejatele suurenes roksadustaadi AUC 2,3 korda ja $C_{\max}$ 1,4 korda. Samaaegse ravi alustamisel või lõpetamisel gemfibrosiili, probenetsiidi või teiste CYP2C8 tugevate inhibiitorite või indutseerijatega või UGT1A9 tugevate inhibiitoritega tuleb jälgida Hb-sisaldusi. Roksadustaadi annuse kohandamisel tuleb järgida Hb-sisalduste jälgimisel põhinevaid annuse kohandamise reegleid (vt tabel 2).

Roksadustaadi toimed teistele ravimitele

OATP1B1 või BCRP substraadid

Roksadustaat on BCRP ja OATP1B1 inhibiitor. Neil transporteritel on tähtis roll statiinide omastamises ja väljavoolus soolestikus ja maksas. 200 mg roksadustaadi manustamisel koos simvastatiiniga tervetele uuringus osalejatele suurenesid simvastatiini AUC ja $C_{\max}$ vastavalt 1,8- ja 1,9-kordselt ning simvastatiinhappe (simvastatiini aktiivne metaboliit) AUC ja $C_{\max}$ vastavalt 1,9- ja 2,8-kordselt. Simvastatiini ja simvastatiinhappe kontsentratsioonid tõusid ka simvastatiini manustamisel 2 tundi enne või 4 või 10 tundi pärast roksadustaati. 200 mg roksadustaadi manustamisel koos rosuvastatiiniga suurenesid rosuvastatiini AUC ja $C_{\max}$ vastavalt 2,9- ja 4,5-kordselt. 200 mg roksadustaadi manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid atorvastatiini AUC ja $C_{\max}$ vastavalt 2,0- ja 1,3-kordselt.

Koostoimeid tekib eeldatavalt ka teiste statiinidega. Manustamisel koos roksadustaadiga tuleb seda koostoimet arvesse võtta, jälgida patsienti statiinidega seostatavate kõrvaltoimete ja statiini annuse vähendamise vajaduse suhtes. Konkreetsele patsiendile sobiva statiini annuse üle otsustamiseks lugege teavet statiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Roksadustaat võib suurendada BCRP või OATP1B1 substraatideks olevate teiste ravimite plasmakontsentratsiooni. Patsienti tuleb jälgida samaaegselt manustatavate ravimite võimalike kõrvaltoimete suhtes ja kohandada annust vastavalt.

Roksadustaat ja ESA-d

Roksadustaadi kombineerimine ESA-dega ei ole soovitatav, sest seda kombinatsiooni ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus, rasestumisvõimelised naised ja rasestumisvastased vahendid

Roksadustaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Roksadustaat on vastunäidustatud raseduse kolmanda trimestri ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Roksadustaati ei ole soovitatav kasutada raseduse esimesel ja teisel trimestril (vt lõik 4.4).

Kui patsient rasestub Evrenzo manustamise ajal, tuleb ravi lõpetada ja alustada vajaduse korral alternatiivset ravi (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas roksadustaat/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et roksadustaat eritub piima (täpsemalt vt lõik 5.3). Evrenzo on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Fertiilsus

Loomkatsetes roksadustaat meeste ja naiste fertiilsust ei mõjutanud. Rottidel täheldati siiski muutusi isasloomade reproduktiivorganites. Roksadustaadi potentsiaalsed toimed meeste fertiilsusele on praegu teadmata. Emasloomadele toksiliste annuste korral täheldati embrüo kadude sagenemist (vt lõik 5.3). Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast Evrenzo viimast annust kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Roksadustaat mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravi ajal Evrenzoga on esinenud krambihooget (vt lõik 4.4). Seepärast on soovitatav olla autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Evrenzo ohutust hinnati 3542 dialüüsist mittesõltuval ja 3353 dialüüsist sõltuval aneemia ja kroonilise neeruhaigusega patsiendil, kes on saanud vähemalt ühe roksadustaadi annuse.

Roksadustaadiga seotud kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed on hüpertensioon (13,9%), vaskulaarse juurdepääsute tromboos (12,8%), kõhulahtisus (11,8%), perifeerne turse (11,7%), hüperkaleemia (10,9%) ja iiveldus (10,2%).

Kõige sagedamad ($\geq 1\%$) roksadustaadiga seotud tõsised kõrvaltoimed olid sepsis (3,4%), hüperkaleemia (2,5%), hüpertensioon (1,4%) ja süvaveeni tromboos (1,2%).

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgse kogemuse käigus esinenud kõrvaltoimed on loetletud selles lõigus esinemissageduse kategooriate järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aegajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsütopeenია
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	Sekundaarne hüpötüreos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüperkaleemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	Sage	Krambihood, peavalu
	Aeg-ajalt	Ajuinfarkt
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon, veresoonte juurdepääsu tromboos ¹
	Sage	Süvaveenitromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Kopsuarterite trombemboolia
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, kõhulahtisus
	Sage	Kõhukinnisus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Perifeerne turse
Uuringud	Teadmata	Kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisalduse langus veres, vasesisalduse tõus veres

¹ See kõrvaltoime esines kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kes said ravi ajal roksadustaadiga dialüüsi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Veresoonte trombootilised nähud

Dialüüsi mittesaavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel esines süvaveeni tromboosi juhtumeid aeg-ajalt, sagedusega 1,0% (0,6 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) roksadustaadi rühmas ja 0,2% (0,2 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) platseeborühmas. Dialüüsi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel esines süvaveeni tromboosi juhtumeid sagedusega 1,3% (0,8 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) roksadustaadi rühmas ja 0,3% (0,1 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) ESA rühmas (vt lõik 4.4).

Dialüüsi mittesaavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel esines kopsuarterite trombembooliat sagedusega 0,4% (0,2 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) roksadustaadi rühmas võrreldes 0,2%-ga (0,1 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) platseeborühmas. Dialüüsi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel esines kopsuarterite trombembooliat sagedusega 0,6% (0,3 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) roksadustaadi rühmas ja 0,5% (0,3 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) ESA rühmas (vt lõik 4.4).

Dialüüsi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel esines vaskulaarse juurdepääsutee tromboosi sagedusega 12,8% (7,6 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) roksadustaadi rühmas võrreldes 10,2%-ga (5,4 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) ESA rühmas (vt lõik 4.4).

Dialüüsist mittesõltuvate kroonilise neeruhaigusega patsientide koondandmed osutasid sellele, et isheemiliste kesknärvisüsteemi haaravate vaskulaarsete tüsistuste üldine esinemus oli roksadustaadi rühmas (3,9%) kõrgem kui platseeborühmas (2,4%) ning ka järelkontrolli korrigeeritud juhtude arv oli roksadustaadi rühmas (2,3) kõrgem kui platseeborühmas (1,8). Ajuinfarkti esinemus oli platseeborühmaga võrdluses roksadustaadi rühmas 0,2% kõrgem (0,6% vs. 0,4%).

Dialüüsist sõltuvate kroonilise neeruhaigusega patsientide koondandmed osutasid sellele, et isheemiliste kesknärvisüsteemi haaravate vaskulaarsete tüsistuste üldine esinemus oli roksadustaadi rühmas (4,8%) võrdlusravimi rühmaga (4,2%) sarnane. Juhtude esinemus kasutamise 100 patsiendiaasta kohta oli roksadustaadi rühmas 2,8 ja võrdlusravimi rühmas 2,2. Isheemilise insuldi esinemus oli võrdlusravimi rühmaga võrdluses roksadustaadi rühmas 0,2% kõrgem (0,8% vs. 0,6%).

Krambihood

Dialüüsi mittesaavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel esines krambihooge sagedusega 1,1% (0,6 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) roksadustaadi rühmas ja 0,2% (0,2 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) platseeborühmas (vt lõik 4.4).

Dialüüsi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel esines krambihooge sagedusega 2,0% (1,2 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) roksadustaadi rühmas ja 1,6% (0,8 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) ESA rühmas (vt lõik 4.4).

Sepsis

Dialüüsi mittesaavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel esines sepsist sagedusega 2,1% (1,3 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) roksadustaadi rühmas ja 0,4% (0,3 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) platseeborühmas. Dialüüsi saavatel patsientidel esines sepsist sagedusega 3,4% (2,0 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) roksadustaadi rühmas ja 3,4% (1,8 juhtudega patsienti kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) ESA rühmas (vt lõik 4.4).

Naha reaktsioonid

Turuletulekujärgse järelevalve käigus on teatatud generaliseerunud eksfoliatiivsest dermatiidist, mis on raske naha kõrvaltoime, mis on näidanud seost roksadustaadi raviga (esinemissagedus teadmata).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Roksadustaadi 5 mg/kg (kuni 510 mg) ühekordsete supratherapeutiliste annuste manustamisega tervetele uuringus osalejatele seostati südame löögisageduse mõõduvat suurenemist, kerge kuni mõõduka lihas-skeleti valu sagenemist, peavalusid, siinustahhükardiat ja harvemini vererõhu langust ning ükski neist leidudest ei olnud tõsine. Roksadustaadi üleannustamisel võivad Hb-sisaldused tõusta üle soovitud taseme (10...12 g/dl), mille raviks tuleb roksadustaadi kasutamine lõpetada või selle annust vähendada (vt lõik 4.2) ning patsienti hoolikalt jälgida ja ravida olenevalt kliinilisest näidustusest. Roksadustaadi ja selle metaboliite ei saa hemodialüüsi teel olulisel määral eemaldada (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: aneemiavastased preparaadid, teised aneemiavastased preparaadid, ATC-kood: B03XA05.

Toimemehhanism

Roksadustaat on hüpoksiaga indutseeritav faktor, prolüülhüdroksülaasi inhibiitor (HIF-PHI). HIF-PH ensüümide aktiivsus reguleerib erütropoeesis osalevate geenide ekspressiooni reguleeriva transkriptsioonifaktori HIF sisaldusi rakkudes. HIF-raja aktiveerimine on tähtis adaptatiivsel reageerimisel hüpoksiiale, et suurendada vere punaliblede produktsiooni. Roksadustaat stimuleerib HIF-PH pöörduva inhibeerimise teel erütropoeesi koordineeritud reageerimist, mis hõlmab endogeense erütropoetiini (EPO) plasmasisalduste suurenemist, rauda transportivate valkude regulatsiooni ja heptsidiini (raua ainevahetust reguleeriv valk, mille sisaldus kroonilise neeruhaigusega seotud põletiku tõttu suureneb) vähenemist. Selle tulemusena paraneb raua biosaadavus ning suurenevad Hb produktsioon ja vere punaliblede mass.

Farmakodünaamilised toimed

Toimed Qtc-le ja südame löögisagedusele

Põhjalik QT (TQT) uuring tervetel uuringus osalejatel roksadustaadi kasutamise kohta ühekordses raviannuses 2,75 mg/kg ja ühekordses suprateraeutilises annuses 5 mg/kg (kuni 510 mg) Qtc-intervalli pikendamist ei näidanud. Sama põhjalik QT uuring näitas südame löögisageduse platseebo suhtes korrigeeritud suurenemist annusega 2,75 mg/kg kuni 9 kuni 10 lööki/min 8 kuni 12 tunni möödumisel annusest ja annusega 5 mg/kg kuni 15 kuni 18 lööki/min 6 kuni 12 tunni möödumisel annusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Arendusprogramm kroonilise neeruhaigusega seotud aneemia suhtes

Roksadustaadi efektiivsust ja ohutust hinnati vähemalt 52 nädala jooksul ülemaailmselt läbiviidud III faasi programmis, mis koosnes 8 mitmekeskuselisest ja randomiseeritud uuringust dialüüsist mittesõltuvate ja dialüüsist sõltuvate aneemiaga kroonilise neeruhaigusega patsientidel (vt tabel 4).

Kolm uuringut III...V astme kroonilise neeruhaigusega, dialüüsist mittesõltuvatel patsientidel olid toepeltimevad platseebokontrolliga uuringud (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) ja üks uuring oli avatud, ESA-kontrolliga uuring (DOLOMITES, 1517-CL-0610), milles kasutati võrdlusravimina alfadarbepoetiini. Kõigis dialüüsist mittesõltuvate patsientide uuringutes hinnati efektiivsust ja ohutust ESA-ga ravimata patsientidel, korrigeerides Hb-sisaldust ja hoides seda seejärel sihtvahemikus 10 kuni 12 g/dl (Hb-sisalduse korrigeerimise korral).

Neljas avatud ESA-kontrolliga uuringus dialüüsist sõltuvatel patsientidel (kontroll: alfaepoetiin ja/või alfadarbepoetiin), kes said hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi, hinnati efektiivsust ja ohutust erinevate raviviisidega:

- Hb-sisalduse korrigeerimine (HIMALAYAS, FGCL-4592-063);
- ESA-lt üleviimine, milles patsiendid viidi üle ravilt ESA-ga Hb-sisalduse säilitamiseks sihtvahemikus (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064);
- või Hb-sisalduse korrigeerimise ja ESA-lt üleviimise kombinatsioon (ROCKIES, D5740C00002).

Dialüüsist mittesõltuvate patsientide uuringutes oli patsientidel III...V astme krooniline neeruhaigus ja nad ei saanud dialüüsi. Kõigi patsientide keskmine Hb oli $\leq 10,0$ g/dl, välja avatud uuringus DOLOMITES (1517-CL-0610), kus oli lubatud Hb $\leq 10,5$ g/dl. Nõutavad ferritiini sisaldused olid ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) või ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Välja arvatud uuring (OLYMPUS,

D5740C00001), kus oli lubatud ravi ESA-ga kuni 6 nädalat enne randomiseerimist, ei olnud patsientidel ravi ESA-ga 12 nädala jooksul enne randomiseerimist lubatud.

Dialüüsist sõltuvate patsientide uuringutes pidid patsiendid saama dialüüsi: uuringus PYRENEES (1517-CL-0613) said dialüüsist sõltuvad stabiilselt dialüüsi, mida määratleti dialüüsi saamisena kauem kui 4 kuud; või dialüüsist sõltuvad patsiendid said uuringus HIMALAYAS (FGCL-4592-063) lühiajalist dialüüsi, mida määratleti dialüüsi saamisena ≥ 2 nädalat, kuid ≤ 4 kuud. Uuringutes SIERRAS (FGCL-4592-064) ja ROCKIES (D5740C00002) osalesid nii stabiilset (ligikaudu 80% kuni 90%) kui ka lühiajalist dialüüsi (ligikaudu 10% kuni 20%) saavad patsiendid. Kõigil patsientidel oli nõutav ferritiinisaldus ≥ 100 ng/ml. Kõik patsiendid vajasisid intravenoosset või subkutaanset ravi ESA-ga vähemalt 8 nädalat enne randomiseerimist, välja arvatud uuringus HIMALAYAS (FGCL-4592-063), millest jäeti välja patsiendid, kes olid saanud ravi ESA-ga 12 nädala jooksul enne randomiseerimist.

Ravis roksadustaadiga järgiti lõigus 4.2 kirjeldatud annustamisjuhiseid.

Kõigis uuringutes olid demograafilised andmed ja kõik ravieelsed omadused roksadustaadi rühmade ja kontrollrühmade vahel võrreldavad. Mediaanne vanus randomiseerimisel oli 55 kuni 69 aastat, 65...74 aasta vanuseid oli 16,6% kuni 31,1% ja ≥ 75 aasta vanuseid 6,8% kuni 35%. Naispatsientide osakaal oli 40,5% kuni 60,7%. Uuringutes kõige sagedamini esindatud rassid olid heledanahalised, mustanahalised või afroameeriklased ja asiaadid. Kroonilise neeruhaiguse kõige sagedamad etioloogiad olid diabeetiline ja hüpertensiivne nefropaatia. Mediaansed Hb-sisaldused olid 8,60 kuni 10,78 g/dl. Ligikaudu 50...60%-l dialüüsist mittesõltuvatest patsientidest ja 80...90%-l dialüüsist sõltuvatest patsientidest olid ravi algul piisavad rauavarud.

Seitsme III faasi uuringu andmed koondati kahte eraldi rühma (kolm dialüüsist mittesõltuvate patsientide kohta ja neli dialüüsist sõltuvate patsientide kohta) (vt tabel 4).

Dialüüsist mittesõltuvate patsientide andmekogumisse koondati kolm platseebokontrolliga uuringut dialüüsist mittesõltuvate patsientidega (2386 patsienti said ravi roksadustaadiga; 1884 patsienti said platseebot). III faasi ESA-kontrollrühmaga uuringust DOLOMITES dialüüsist mittesõltuvatel patsientidel (1517-CL-0610; 323 patsienti said ravi roksadustaadiga ja 293 patsienti said ravi alfadarbepoetiiniga) saadud andmeid dialüüsist mittesõltuvate patsientide andmete koondanalüüsi ei lisatud, sest see on ainus avatud, aktiivse kontrollrühmaga uuring dialüüsist mittesõltuvatel patsientidel.

Dialüüsist sõltuvate patsientide koondandmetesse võeti neli dialüüsist sõltuvate patsientide ESA-kontrollrühmaga uuringut (2354 patsienti said ravi roksadustaadiga; 2360 patsienti said ravi ESA-ga [alfaepoetiin ja/või alfadarbepoetiin]). Dialüüsist sõltuvate patsientide koondandmetes moodustati kaks alarühma, et kajastada kaht tüüpi raviviise.

- Dialüüsist sõltuvate patsientide rühma patsiendid, kes olid saanud dialüüsi kauem kui 2 nädalat ja vähem kui 4 kuud, loeti lühiajaliselt dialüüsist sõltuvateks patsientideks (lühiajaliselt dialüüsist sõltuvate patsientide koondandmed), mis kajastas Hb-sisalduse korrigeerimist.
- Dialüüsist sõltuvad patsiendid, kes olid saanud dialüüsi sellest neljakuulisest piirmäärast kauem, loeti stabiilseteks dialüüsist sõltuvateks patsientideks (stabiilsete dialüüsist sõltuvate patsientide koondandmed), mis kajastas ESA-lt üleviimist.

Tabel 4. Ülevaade roksadustaadi III faasi arendusprogrammist kroonilise neeruhaigusega seotud aneemia korral

Uuringud dialüüsist mittesõltuvate patsientidega				
	Platseebokontrolliga uuringud (dialüüsist mittesõltuvate patsientide koondandmed)			ESA-kontrollrühm (alfadarbepoetiin)
Raviviis	Hb-sisalduse korrigeerimine			
Uuring	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomiseeritud	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1384/1376)	616 (323/293)

(roksadustaat/ võrdlusravim)				
Uuringud dialüüsiist sõltuvate patsientidega				
	ESA-kontrollrühmaga uuringud (dialüüsiist sõltuvate patsientide koondandmed) (alfaepoetiin või alfadarbepoetiin)			
Raviviis	ESA-lt üleviimine		Hb-sisalduse korrigeerimine	ESA-lt üleviimine ja Hb-sisalduse korrigeerimine
Uuring	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomiseeritud (roksadustaat/ võrdlusravim)	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1048/1053)

ESA: erütropoeesi stimuleeriv aine; Hb: hemoglobiin.

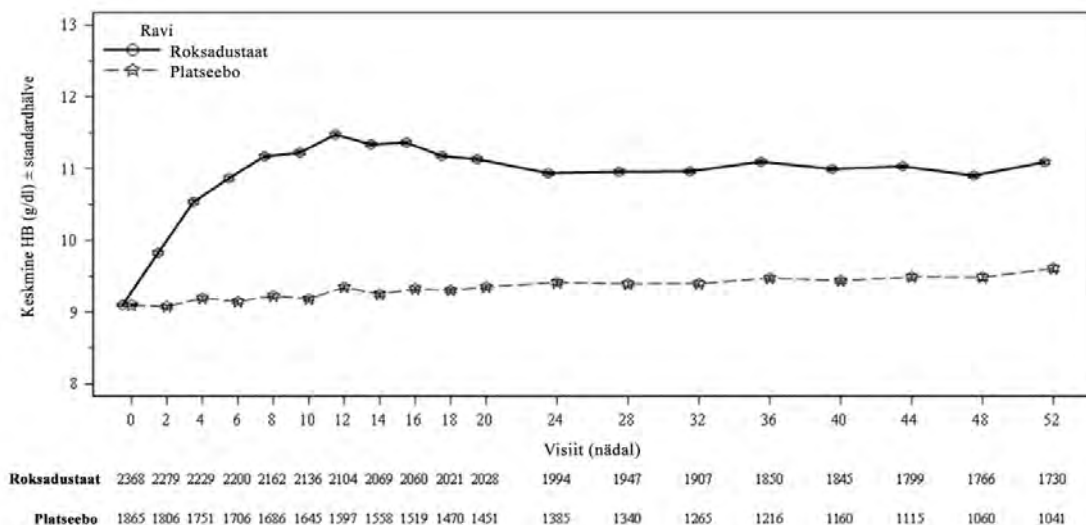
Dialüüsiist mittesõltuvad kroonilise neeruhaigusega patsiendid

Efektiivsusega seotud tulemused

Hb-sisalduse muutused ravi ajal

Kliinilistes uuringutes oli roksadustaat efektiivne Hb-sihtsisalduste (10...12 g/dl) saavutamisel ja säilitamisel kroonilise neeruhaigusega seotud aneemiaga, dialüüsi mittesaavatel patsientidel (vt joonis 1).

Joonis 1. Keskmine (standardhälve) Hb-sisaldus (g/dl) aja jooksul kuni 52. nädalani (täielik analüüsikogum); dialüüsiist mittesõltuvate patsientide koondandmed (Hb-sisalduse korrigeerimine)



Hb: hemoglobiin.

Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad Hb-sisalduse osas dialüüsiist mittesõltuvatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel

Dialüüsiist mittesõltuvate patsientide seas, kes vajasisid Hb-sisalduse korrigeerimiseks aneemia ravi, oli esimese 24 nädala jooksul Hb-sisalduse suhtes ravivastuse saavutanud patsientide osakaal suurem roksadustaadi rühmas (80,2%) võrreldes platseeboga (8,7%). Hb-sisalduse suurenemine roksadustaadi rühmas 28. kuni 36. nädalaks ravieelselga võrreldes oli statistiliselt oluline (1,91 g/dl) platseeboga võrreldes (0,14 g/dl) ja 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui 1. Dialüüsiist mittesõltuvate

patsientide uuringutes saavutati Hb-sisalduse suurenemine vähemalt 1 g/dl mediaanse ajaga 4,1 nädalat (vt tabel 5).

Avatud, ESA-kontrollrühmaga uuringus DOLOMITES (1517-CL-0610) dialüüsist mittesõltuvatel patsientidel, oli nende patsientide osakaal, kellel saavutati esimese 24 nädala jooksul Hb-sisalduse osas ravivastus, roksadustaadi rühmas samaväärne (89,5%) osakaaluga alfadarbepoetiini rühmas (78%) (vt tabel 5).

Tabel 5. Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad Hb osas dialüüsist mittesõltuvatel patsientidel

Populatsioon	Dialüüsist mittesõltuvad kroonilise neeruhaigusega patsiendid			
Raviviis	Hb-sisalduse korrigeerimine		Hb-sisalduse korrigeerimine	
	Dialüüsist mittesõltuvate patsientide koondandmed (täielik analüüsikogum)		DOLOMITES (uuringuplaanile vastav kogum) 1517-CL-0610	
Tulemusnäitaja/ parameeter	Roksadustaat n = 2368	Platseebo n = 1865	Roksadustaat n = 286	Alfadarbepoetiin n = 273
Hb-sisalduse osas ravivastuse saavutanud patsientide osakaal ^a				
Ravivastusega patsiendid, n (%) [95% usaldusvahemik]	1 899 (80,2) [78,5; 81,8]	163 (8,7) [7,5; 10,1]	256 (89,5) [85,4; 92,8]	213 (78,0) [72,6; 82,8]
Osakaalude vahe [95% usaldusvahemik]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Tõenäosuste suhe [95% usaldusvahemik]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
P-väärtus	< 0,0001		Määramata	
Hb-sisalduse muutus ravieelsega võrreldes (g/dl) ^b				
Keskmine (standardhälve)	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Keskmine (standardhälve) muutus ravieelsega võrreldes	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Vähimruutude keskmine	1,91	0,14	1,85	1,84
Vähimruutude keskmiste vahe	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
P-väärtus	< 0,0001		0,844	

Hb: hemoglobiin.

^a Hb ravivastus esimesel 24 nädalal

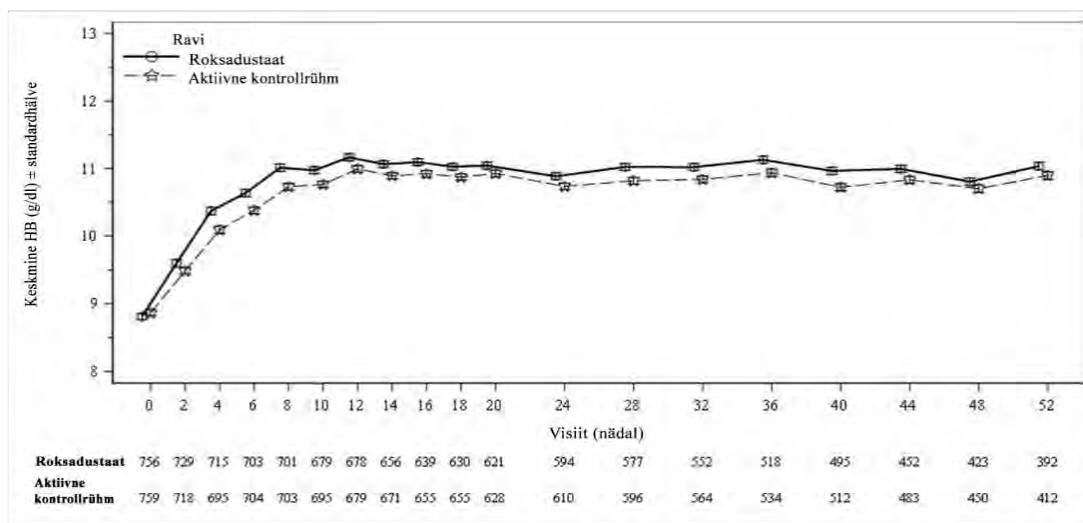
^b Hb muutus ravieelsega võrreldes 28.–36. nädalaks

Dialüüsist sõltuvad kroonilise neeruhaigusega patsiendid

Hb-sisalduse muutused ravi ajal

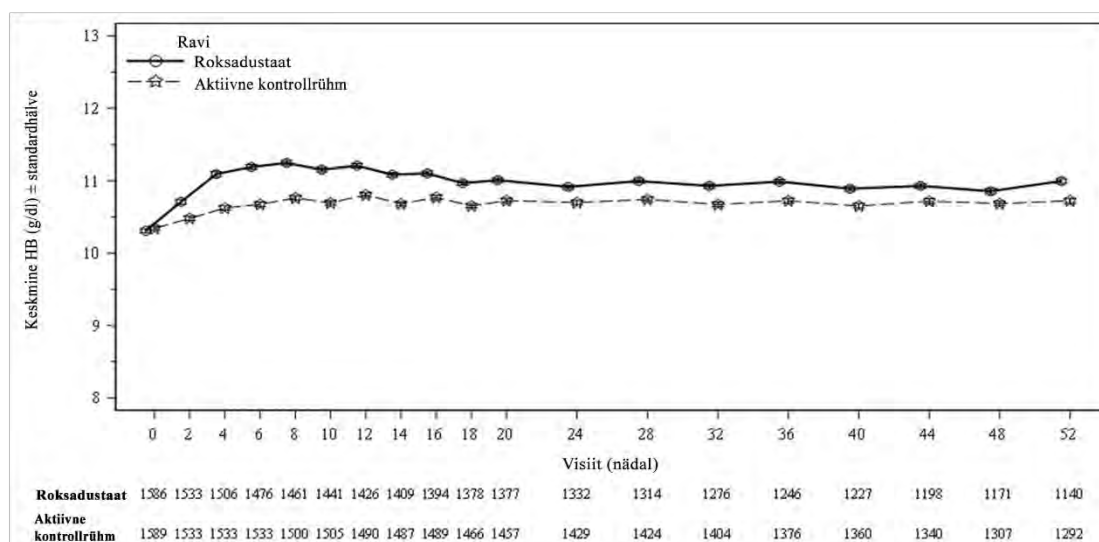
Kliinilistes uuringutes oli roksadustaat efektiivne Hb-sihtsisalduste (10...12 g/dl) saavutamisel ja säilitamisel kroonilise neeruhaigusega, dialüüsi saavatel patsientidel olenemata varasemast ravist ESA-ga (vt joonised 2 ja 3).

Joonis 2. Keskmise (standardhälve) Hb-sisaldus kuni 52. nädalani (täielik analüüsikogum); dialüüsist sõltuvate lühiajalist dialüüsi saavate patsientide koondandmed (Hb-sisalduse korrigeerimine)



Hb: hemoglobiin.

Joonis 3. Keskmise (standardhälve) Hb-sisaldus (g/dl) kuni 52. nädalani (täielik analüüsikogum); dialüüsist sõltuvate stabiilsete patsientide koondandmed (ESA-lt üleviimine)



ESA: erütropoeesi stimuleeriv aine; Hb: hemoglobiin

Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad Hb-sisalduse osas dialüüsist sõltuvatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel

Hb-sisalduse korrigeerimiseks aneemiaravi vajavatel ja ravilt ESA-ga üleviidavatel dialüüsist sõltuvatel patsientidel suurenes roksadustaadi rühmas Hb-sisaldus ravieelselt tasemelt 28. kuni 36. nädalani; see suurenemine oli võrreldav ESA-rühmas täheldatud suurenemisega ja ületas eelnevalt kehtestatud samaväärsuse piirmäära $-0,75$ g/dl. Hb-sisalduse osas esimesel 24. nädalal ravivastuse saavutanud patsientide osakaal oli roksadustaadi rühmas ja ESA rühmas sarnane (vt tabel 6).

Tabel 6. Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad Hb osas dialüüsisist sõltuvatel patsientidel

Populatsioon		Dialüüsisist sõltuvad patsiendid			
Raviviis		Hb-sisalduse korrigeerimine		ESA-lt üleviimine	
Tulemusnäitaja/ Parameeter	Dialüüsisist sõltuvate lühiajalist dialüüsi saavate patsientide koondandmed (täielik analüüsikogum / uuringuplaanile vastav kogum)	Dialüüsisist sõltuvate stabiilsete patsientide koondandmed (uuringuplaanile vastav kogum)			
		Roksadustaat n = 756	ESA n = 759	Roksadustaat n = 1379	ESA n = 1417
Hb-sisalduse muutus ravieelsega võrreldes (g/dl)					
Keskmine (standardhälve) ravieelne		8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Keskmine (standardhälve) muutus		2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Vähimruutude keskmine		2,17	1,89	0,58	0,28
Vähimruutude keskmiste vahe [95% usaldusvahemik]		0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
P-väärtus		0,0013		< 0,0001	
Hb-sisalduse osas ravivastuse saavutanud patsientide osakaal ^{a, b}					
Ravivastusega patsiendid, n (%) [95% usaldusvahemik]		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]
Osakaalude vahe [95% usaldusvahemik]		0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Tõenäosuste suhe [95% usaldusvahemik]		Määramata		Määramata	
P-väärtus		Määramata		Määramata	

Hb: hemoglobiin.

^a Hb-sisaldus sihtvahemikus 10,0 kuni 12,0 g/dl 28. kuni 36. nädalal, kasutamata päästvat ravi 6 nädalat enne 8-nädalast hindamisperioodi ja selle ajal.

^b Dialüüsisist sõltuvate lühiajalist dialüüsi saavate patsientide koondandmeid analüüsiti ainult 28. kuni 52. nädalal.

Päästev ravi, vere punaliblede ülekanded ja intravenoosne raud

Roksadustaadiga ravimise mõju päästva ravi, vere punaliblede ülekannete ja intravenoosse raua kasutamisele on esitatud tabelis 7 (dialüüsisist mittesõltuvad patsiendid) ja tabelis 8 (dialüüsisist sõltuvad patsiendid). Kliinilistes uuringutes vähendas roksadustaat heptsidiini (raua ainevahetuse regulaator) sisaldust, vähendas ferritiinisaldust ja suurendas seerumi rauasisaldust, kuid transferriini küllastatus jäi stabiilseks; neid kõiki hinnati aja jooksul raua oleku näitajatena.

Madala tihedusega lipoproteiin (LDL), kolesterool

Roksadustaadiga ravimise mõju LDL-kolesterooli sisaldusele on esitatud tabelites 7 ja 8. Roksadustaadiga ravitud patsientidel vähenesid keskmised LDL-kolesterooli ja kõrge tihedusega lipoproteiini (HDL) kolesterooli sisaldused võrreldes platseeboga või ESA-ga ravitud patsientidega. Toime LDL-kolesteroolile oli märgatavam ja vähendas LDL/HDL-kolesterooli suhet ning seda täheldati olenemata statiinide kasutamisest.

Tabel 7. Muud efektiivsuse tulemusnäitajad: päästva ravi kasutamine, igakuine intravenoosse raua kasutamine ja LDL-kolesterooli sisalduse muutus ravielsega võrreldes (dialüüsisist mittesõltuvad patsiendid)

Populatsioon	Dialüüsisist mittesõltuvad kroonilise neeruhaigusega patsiendid			
Raviviis	Korrigeerimine		Korrigeerimine	
Tulemusnäitaja/parameeter	Dialüüsisist mittesõltuvate patsientide koondandmed (täielik analüüsikogum)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roksadustaat n = 2368	Platseebo n = 1865	Roksadustaat n = 322	Alfadarbepoetiin n = 292
Päästvat ravi kasutanud patsientide arv, n (%)*	211 (8,9)	580 (31,1)	Määramata	
Vere punalibled	118 (5,0)	240 (12,9)		
i.v. raud	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
Sagedus (riskiga 100 patsiendiaasta kohta)	10,4	41,0	Määramata	
Riskitiheduste suhe	0,19			
95% usaldusvahemik	0,16; 0,23			
P-väärtus	< 0,0001			
i.v. rauda kasutanud patsientide arv, n (%)*	Määramata		20 (6,2)	37 (12,7)
Sagedus (riskiga 100 patsiendiaasta kohta)			9,9	21,2
Riskitiheduste suhe			0,45	
95% usaldusvahemik			0,26; 0,78	
P-väärtus			0,004	
LDL-kolesterooli sisalduse (mmol/l) muutus ravieelsega võrreldes 12. kuni 28. nädalaks [‡]				
Kovariatsioonanalüüs				
Vähimruutude keskmine	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95% usaldusvahemik	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Vähimruutude keskmiste vahe (R-võrdlusravim)	-0,513		-0,403	
95% usaldusvahemik	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
P-väärtus	< 0,0001		< 0,001	

Dialüüsisist mittesõltuvate patsientide koondandmete p-väärtused on nominaalsed p-väärtused.

ESA: erütropoeesi stimuleeriv aine; LDL: madala tihedusega lipoproteiin, R: roksadustaat.

* Päästva ravi kasutamiseks analüüsiti dialüüsisist mittesõltuvate patsientide koondandmeid kuni 52. nädalani.

[†] 1. kuni 36. nädalal.

[‡] LDL-kolesterooli sisalduse muutust ravielsega võrreldes hinnati uuringus OLYMPUS (D5740C00001) ainult 24. nädalani.

Tabel 8. Muud efektiivsuse tulemusnäitajad: päästva ravi kasutamine, igakuine intravenoosse raua kasutamine ja LDL-kolesterooli sisalduse muutus ravieelsega võrreldes (dialüüsist sõltuvad patsiendid)

Populatsioon	Dialüüsist sõltuvad kroonilise neeruhaigusega patsiendid			
Raviviis	Korrigeerimine		Üleviimine	
Tulemusnäitaja/ parameeter	Dialüüsist sõltuvate lühiajalist dialüüsi saavate patsientide koondandmed (täielik analüüsikogum)		Dialüüsist sõltuvate stabiilsete patsientide koondandmed (täielik analüüsikogum)	
	Roksadustaat n = 756	ESA n = 759	Roksadustaat n = 1586	ESA n = 1589
Keskmine igakuine i.v. raud 28. ... 52. nädalal (mg)*				
N	606	621	1414	1486
Keskmine (standardhälve)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
LDL-kolesterooli sisalduse (mmol/l) muutus ravieelsega võrreldes 12. kuni 28. nädalaks				
Kovariatsioonanalüüs				
Vähimruutude keskmine	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95% usaldusvahemik	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Vähimruutude keskmiste vahe (R-võrdlusravim)	-0,453		-0,373	
95% usaldusvahemik	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
P-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	

Dialüüsist sõltuvate lühiajalist dialüüsi saavate ja dialüüsist sõltuvate stabiilsete patsientide koondandmete p-väärtused on nominaalsed p-väärtused.

ESA: erütropeesi stimuleeriv aine; i.v.: intravenoosne; LDL: madala tihedusega lipoproteiin, R: roksadustaat.

* Uuringu PYRENEES (1517-CL-0613) periood oli kuni 36. nädalani ja uuringu ROCKIES(D5740C0002) periood oli 36. nädalast uuringu lõpuni.

Dialüüsiga uuringus SIERRAS (FGCL-4592-064) oli vere punaliblede ülekandeid ravi ajal saanud patsientide osakaal roksadustaadi rühmas oluliselt väiksem kui EPO-alfarühmas (vastavalt 12,5% versus 21,1%); uuringus ROCKIES (D5740C00002) ei olnud arvuline vähenemine statistiliselt oluline (9,8% versus 13,2%).

Dialüüsi mittesaanud patsientide teatatud ravitulemused

Uuringus DOLOMITES (1517-CL-0610) tõestati roksadustaadi samaväärsust darbepoetiiniga SF-36 PF ja SF-36 VT suhtes.

Dialüüsi saanud patsientide teatatud ravitulemused

Uuringus PYRENEES (1517-CL-0613) tõestati roksadustaadi samaväärsust ESA-ga SF-36 PF ja SF-36 VT muutuste suhtes ravieelsega võrreldes 12. kuni 28. nädalaks.

Kliiniline ohutus

Diagnoositud südame-veresoonkonna nähtude koondandmete metaanalüüs

III faasi uuringuprogrammis 8984 patsiendil diagnoositud suuremate südame-veresoonkonna nähtude kohta (*major adverse cardiovascular events*, MACE; liitnäitaja, mille hulka kuulusid suremus kõigil põhjustel [*all-cause mortality*, ACM], müokardiinfarkt, insult) ja MACE+ (liitnäitaja, mille hulka kuulusid suremus kõigil põhjustel, müokardiinfarkt, insult ja haiglaravile võtmine kas ebastabiilse stenokardia või südame paispuudulikkuse tõttu) viidi läbi metaanalüüs.

Ravitulemused MACE, MACE+ ja ACM-i osas on esitatud kolme andmekogumi kohta, kasutades riskitiheduste koondsuhet (HR) ja selle 95% usaldusvahemikku. Need kolm andmekogumit on:

- dialüüsisist mittesõltuvate patsientide platseebokontrolliga Hb-sisalduse korrigeerimise koondandmekogum [hõlmab uuringute OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) ja ALPS (1517-CL-0608) patsiente; vt tabel 4]
- dialüüsisist mittesõltuvate ja dialüüsisist sõltuvate lühiajalist dialüüsi saavate patsientide ESA-kontrollrühmaga Hb-sisalduse korrigeerimise koondandmekogum [hõlmab uuringute DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) patsiente ja uuringute SIERRAS (FGCL-4592-064) ja ROCKIES (D5740C00002) dialüüsisist sõltuvaid lühiajalist dialüüsi saavaid patsiente; vt tabel 4]
- ESA-kontrollrühmaga, ravilt ESA-ga ületoodud stabiilsete dialüüsisist sõltuvate patsientide andmekogum [hõlmab uuringu PYRENEES (1517-CL-0613) ja patsiente ja uuringute ROCKIES (D5740C00002) ja SIERRAS (FGCL-4592-064) stabiilseid dialüüsisist sõltuvaid patsiente; vt tabel 4]

MACE, MACE+ ja suremus kõigil põhjustel dialüüsisist mittesõltuvate kroonilise neeruhaigusega patsientide platseebokontrolliga Hb-sisalduse korrigeerimise andmekogumis

Dialüüsisist mittesõltuvatel patsientidel hõlmas ravi ajal tehtud MACE, MACE+ ja kõigil põhjustel suremuse andmete analüüs kõiki andmeid alates uuringuravi alustamisest kuni ravi 28-päevase järelkontrolli lõpuni. Ravi ajal tehtud analüüsid kasutati Coxi mudelit, mis on kaalutud tsenseerimise pöördvõrdelise tõenäosusega (*inverse probability of censoring weighting*, IPCW meetod) eesmärgiga korrigeerida tulemust roksadustaadi ja platseebo vaheliste järelkontrolli ajaliste erinevuste suhtes, sealhulgas riske ja katkestamisi suurendavate tuvastatud tegurite suhtes, eelkõige hinnangulist glomeerulite filtratsioonikiirust (eGFR) määravad tegurid ja Hb-sisaldused ravieelselt ja aja jooksul. Ei ole kindel, kas selle mudeli puhul esineb veel muid segavaid tegureid. Ravi ajal tehtud analüüside riskitiheduste suhted olid 1,26, 1,17 ja 1,16 (vt tabel 9). Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsid hõlmasid kõiki andmeid alates uuringuravi algusest kuni ravijärgse ohutuse järelkontrolli lõpuni. Ravikavatsusliku populatsiooni analüüs on lisatud, et näidata riskide jaotumise tasakaalutust platseebo paremuse poole ravi ajal tehtud analüüsis, kuid ravikavatsusliku populatsiooni analüüsid näitavad üldjuhul uuringuraviga ravimise toime lahjendumist ning ka neis ravikavatsusliku populatsiooni analüüsid ei saa kallutatust täielikult välistada, eriti kuna pärast uuringuravimi kasutamise lõpetamist alustati päästvat ravi ESA-ga. Riskitiheduste suhted olid vastavalt 1,10, 1,07 ja 1,08, 95% usaldusvahemiku ülempiiriga 1,27, 1,21 ja 1,26.

Tabel 9. Südame-veresoonkonnaga seotud ohutus ja suremus dialüüsist mittesõltuvate patsientide platseebokontrolliga Hb-sisalduse korrigeerimise koondanalüüsi põhjal

	MACE		MACE+		Suremus kõigil põhjustel	
	Roksadustaat n = 2386	Platseebo n = 1884	Roksadustaat n = 2386	Platseebo n = 1884	Roksadustaat n = 2386	Platseebo n = 1884
Ravi ajal						
Juhtudega patsientide arv (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
Järelkontrolli korrigeeritud juhtude arv	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
Ravikavatsuslik populatsioon						
Juhtudega patsientide arv (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
Järelkontrolli korrigeeritud juhtude arv	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

Suremus kõigil põhjustel (ACM) on MACE/MACE+ liitnäitaja. Järelkontrolli korrigeeritud juhtude arv: juhtudega patsientide arv 100 patsiendiaasta kohta; MACE: suurem südame-veresoonkonna kõrvaltoime (surm, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt ja/või insult); MACE+: suurem südame-veresoonkonna kõrvaltoime, sealhulgas haiglaravile võtmine ebastabiilse stenokardia ja/või südame paispuudulikkuse tõttu.

MACE, MACE+ ja suremus kõigil põhjustel dialüüsist mittesõltuvatel ja lühiajalisest dialüüsist sõltuvatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel ESA-kontrollrühmaga Hb-sisalduse korrigeerimise andmekogumis

Hb-sisalduse korrigeerimisel dialüüsist mittesõltuvatel ja lühiajalisest dialüüsist sõltuvatel patsientidel olid ravieelsed parameetrid ja ravi katkestamise sagedused roksadustaadi koondrühmade ja ESA-koondrühmade patsientidel võrreldavad. Dialüüsist sõltuvate patsientide andmete analüüsis MACE, MACE+ ja kõigil põhjustel suremuse suhtes ravi ajal olid riskitiheduste suhted vastavalt 0,79, 0,78 ja 0,78 ja 95% usaldusvahemiku ülempiirid vastavalt 1,02; 0,98 ja 1,05 (vt tabel 10). Ravi ajal tehtud analüüsid ei näita Hb-sisalduse korrigeerimist vajavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel südame-veresoonkonna ohutusega seotud riski või suremusriski suurenemist roksadustaadi kasutamisel võrreldes ESA-ga.

Tabel 10. Südame-veresoonkonnaga seotud ohutus ja suremus dialüüsist sõltuvate patsientide ESA-kontrollrühmaga Hb-sisalduse korrigeerimise koondanalüüsi põhjal

	MACE		MACE+		Suremus kõigil põhjustel	
	Roksadustaat n = 1083	ESA n = 1059	Roksadustaat n = 1083	ESA n = 1059	Roksadustaat n = 1083	ESA n = 1059
Ravi ajal						
Juhtudega patsientide arv (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
Sagedus (juhtudega patsientide arv 100 patsiendiaasta kohta)	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

Suremus kõigil põhjustel (ACM) on MACE/MACE+ liitnäitaja; ESA: erütropoeesi stimuleeriv aine; MACE: suurem südame-veresoonkonna kõrvaltoime (surm, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt ja/või insult); MACE+: suurem südame-veresoonkonna kõrvaltoime, sealhulgas haiglaravile võtmine ebastabiilse stenokardia ja/või kroonilise südamepuudulikkuse tõttu.

MACE, MACE+ ja suremus kõigil põhjustel ESA-kontrollrühmaga, ESA-lt üleviidud stabiilsetel dialüüsist sõltuvatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel

ESA-lt üleviidud stabiilsetel dialüüsist sõltuvatel patsientidel olid ravi ajal saadud analüüsitulemuste kohaselt MACE, MACE+ ja kõigil põhjustel suremuse kohta riskitiheduste suhted vastavalt 1,18, 1,03 ja 1,23 ning riskitiheduste suhte 95% usaldusvahemiku ülempiirid 1,38, 1,19 ja 1,49 (vt tabel 11). Tabelis 11 esitatud tulemuste tõlgendamisel tuleb olla ettevaatlik, sest roksadustaadi rühma määratud patsiendid viidi ravilt ESA-ga üle uuringu algul ning ükskõik millisele uuele ravile üleviimisega kaasnev risk võrreldes sama ravi jätkamisega stabiliseeritud Hb korral võib täheldatud tulemusi mõjutada ning seega ei saa ravitoime võrdlusi usaldusväärselt hinnata.

Tabel 11. Südame-veresoonkonnaga seotud ohutus ja suremus ESA-kontrollrühmaga, ESA-lt üleviidud stabiilsete dialüüsisist sõltuvate patsientide koondandmete põhjal

	MACE		MACE+		Suremus kõigil põhjustel	
	Roksadusta at n = 1594	ESA n = 1594	Roksadusta at n = 1594	ESA n = 1594	Roksadusta at n = 1594	ESA n = 1594
Ravi ajal						
Juhtudega patsientide arv (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
Sagedus (juhtudega patsientide arv 100 patsiendiaasta kohta)	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

Suremus kõigil põhjustel (ACM) on MACE/MACE+ liitnäitaja; ESA: erütropoeesi stimuleeriv aine; MACE: suurem südame-veresoonkonna kõrvaltoime (surm, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt ja/või insult); MACE+: suurem südame-veresoonkonna kõrvaltoime, sealhulgas haiglaravile võtmine ebastabiilse stenokardia ja/või kroonilise südamepuudulikkuse tõttu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Roksadustaadi plasmakontsentratsioon (plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala [AUC] ja maksimaalsed plasmakontsentratsioonid [C_{max}]) on soovitatud terapeutilises annusevahemikus annusega proportsionaalsed. Kolm korda nädalas annustamise annustamisskeemiga saavutatakse roksadustaadi plasmakontsentratsioonid tasakaalukontsentratsioonil ühe nädalaga (3 annusega), minimaalse akumuleerumisega. Roksadustaadi farmakokineetika aja jooksul ei muutu.

Imendumine

Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) saavutatakse tavaliselt tühja kõhuga manustamisel 2 tundi pärast annust.

Roksadustaadi manustamine koos toiduga vähendas C_{max} -i 25%, kuid ei muutnud AUC-d võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Seetõttu võib roksadustaati võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Roksadustaat seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (ligikaudu 99%), valdavalt albumiiniga. Roksadustaadi vere-plasma suhe on 0,6. Näiv jaotumismaht stabiilses olekus on 24 l.

Biotransformatsioon

In vitro andmete põhjal on roksadustaat ensüümide CYP2C8 ja UGT1A9, samuti BCRP, OATP1B1, OAT1 ja OAT3 substraat. Roksadustaat ei ole OATP1B3 ega P-gp substraat. Roksadustaat metaboliseerub eelkõige hüdroksü-roksadustaadiks ja roksadustaat-O-glükuroniidiks. Peamine komponent inimese vereplasmas oli roksadustaat muutumatul kujul; mitte ükski inimese vereplasmas leitud metaboliit ei moodustanud rohkem kui 10% kogu ravimiga seotud materjali kontsentratsioonist ning ei leitud ühtki inimesel spetsiifiliselt esinevat metaboliiti.

Eritumine

Roksadustaadi keskmine efektiivne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on kroonilise neeruhaigusega patsientidel ligikaudu 15 tundi. Roksadustaadi näiv kogu keha kliirens (CL/F) dialüüsi mittesaavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel on 1,1 l/h ja dialüüsi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel 1,4 l/h. Roksadustaati ja selle metaboliite ei saa hemodialüüsi teel olulisel määral eemaldada.

Radiomärgistusega roksadustaadi manustamisel suu kaudu tervetele uuringus osalejatele eritus radioaktiivsusest keskmiselt 96% (50% väljaheitega, 46% uriiniga). Väljaheites eritus 28% annusest

roksadustaadina muutumatul kujul. Vähem kui 2% annusest eritus uriiniga roksadustaadina muutumatul kujul.

Eirirühmad

Vanuse, soo, kehakaalu ja rassi mõju

Roksadustaadi farmakokineetikas ei täheldatud vanusel (≥ 18), sool, rassil, kehakaalul, neerufunktsioonil (eGFR) või dialüüsistaatusel põhinevaid kliiniliselt olulisi erinevusi kroonilisest neeruhaigusest põhjustatud aneemiaga täiskasvanud patsientidel.

Hemodialüüs

Dialüüsiist sõltuvatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel ei täheldatud roksadustaadi manustamisel 2 tundi enne või 1 tund pärast hemodialüüsi farmakokineetiliste parameetrite väärtustes märgatavaid erinevusi. Dialüüs on roksadustaadi üldise kliirensi väheoluline tee.

Maksafunktsiooni kahjustus

Pärast 100 mg roksadustaadi ühekordse annuse manustamist oli mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' aste B) ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel roksadustaadi keskmine AUC 23% suurem ja keskmine $C_{\max}$ oli 16% väiksem kui normaalse maksa- ja neerufunktsiooniga patsientidel. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' aste B) ja normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel suurenes seondumata roksadustaadi AUC_{inf} (+70%) võrreldes tervete uuringus osalejatega.

Roksadustaadi farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' aste C) ei ole hinnatud.

Ravimitevahelised koostoimed

In vitro andmete põhjal on roksadustaadi CYP2C8, BCRP, OATP1B1 ja OAT3 inhibiitor (vt lõik 4.5). Rosiglitasoni (mõõdukas tundlik CYP2C8 substraat) farmakokineetikat roksadustaadi samaaegne manustamine ei mõjutanud. Roksadustaadi võib olla soole, kuid mitte maksa UGT1A1 inhibiitor ning ei inhibeerinud teisi CYP metaboliseerivaid ensüüme ega transportereid ning ei indutseerinud CYP ensüüme kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides. Suukaudne adsorbeeriv süsi ega omeprasool ei mõjutanud kliiniliselt oluliselt roksadustaadi farmakokineetikat. Klopidoogreel ei mõjutanud kroonilise neeruhaigusega patsientidel roksadustaadi kontsentratsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud

26-nädalases aeg-ajalt manustatava korduva annusega uuringus Sprague-Dawley või Fisheri liini rottidega saadi roksadustaadi manustamisel ligikaudu 4- kuni 6-kordse AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega, histopatoloogilisi leide, sealhulgas aordi ja atrioventrikulaarse (A-V) klapi valvulopaatiat. Need leiud esinesid elusloomadel nende surma ajal ja varem surmatud haigetel loomadel. Peale selle ei olnud need leiud täielikult pöörduvad, sest neid esines loomadel ka pärast 30-päevase taastumisperioodi lõppu.

Tervete loomade korduvtoksilisuse uuringutes on täheldatud ülemäära farmakoloogilist toimet, mis põhjustas liigset erütropoeesi.

Rottidel täheldati hematoloogilisi muutusi, näiteks trombotsüütide arvu vähenemist vereringes ja aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja ja protrombiiniaja pikenemist ligikaudu 2-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega. Luuüdis (süsteemsete kontsentratsioonide korral rottidel, mis esinesid 7-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega), neerudes (süsteemsete kontsentratsioonide korral rottidel, mis esinesid 5- kuni 6-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega), kopsudes ((süsteemsete kontsentratsioonide korral rottidel ja Jaava makaakidel, mis esinesid vastavalt 8- kuni 2-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega) ja südames (süsteemsete kontsentratsioonide korral rottidel, mis esinesid

6-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega) täheldati trombe.

Ohutus ajule

26-nädalases aeg-ajalt manustatava korduva annusega uuringus Sprague-Dawley liini rottidega saadi ühel loomal ligikaudu 6-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega, histopatoloogiline leid, aju nekroos ja gliosis. Sama kestusega ravitud Fisheri liini rottidest leiti kokku neljal loomal aju/hipokampuse nekroos ligikaudu 3- kuni 5-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega.

Jaava makaakidel, kellele manustati aeg-ajalt roksadustaati 22 või 52 nädala jooksul, samasuguseid tulemusi ei leitud süsteemsete kontsentratsioonide korral kuni ligikaudu 2-kordse kogu AUC-ni, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega.

Kantserogeensus ja mutageensus

Roksdustaati oli negatiivne *in vitro* Ames'i mutageensus testis, *in vitro* kromosoomaberratsioonide testis inimese perifeerse vere lümfotsüütidega ja *in vivo* mikrotuumade testis hiirtel 40-kordse maksimaalse inimesele soovitatava annusega, lähtudes inimese samaväärset annusest.

Hiirte ja rottide kantserogeensusu uuringutes manustati loomadele roksadustaati kliinilise annustamisskeemi järgi kolm korda nädalas. Roksdustaadi kiire kliirensi tõttu närilistel ei olnud süsteemsed kontsentratsioonid kogu annustamisperioodi jooksul pidevad. Seetõttu võidakse sihtmärgiväliseid kantserogeenseid toimeid alahinnata.

2-aastases hiirte kantserogeensusu uuringus täheldati kopsude bronhoalveolaarse kartsinoomi olulist sagenemist väikese ja suure annusega rühmades (süsteemsete kontsentratsioonidega ligikaudu 1-kordse ja ligikaudu 3-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega). Emasloomadel täheldati suure annusega rühmas subkutaanse fibrosarkoomi olulist sagenemist (süsteemsete kontsentratsioonidega ligikaudu 3-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega).

2-aastases rottide kantserogeensusu uuringus täheldati rinnanäärme adenoomi olulist sagenemist keskmise annusega rühmas (süsteemsete kontsentratsioonidega vähem kui 1-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega). See leid ei olnud siiski annusega seotud ning suurima testitud annusega rühmas oli seda tüüpi kasvaja esinemissagedus väiksem (süsteemsete kontsentratsioonidega ligikaudu 2-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega).

Kliinilistes uuringutes hiirte ja rottide kantserogeensusu uuringute leidudega sarnaseid leide ei leitud.

Reproduktiooni- ja arengutoksilisus

Roksdustaati ei mõjutanud rottide isas- ega emasloomade paaritumist või fertiilsust 4-kordse inimesel tekkiva kontsentratsiooni korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega. Kuid isastel rottidel esines kõrvaltoimeteta tasemel munandimanuste ja (vedelikku sisaldavate) seemnepõiekestest kaalu vähenemist toimeteta isasloomade fertiilsusele. Isasloomade reproduktiivorganitega seotud leidude puhul oli kõrvaltoimeteta tase 1,6-kordne maksimaalne inimesele soovitatav annus. Emastel rottidel esines sellel annusetasemel mitteelujõuliste embrüote arvu suurenemist ja implantatsioonijärgseid kadusid võrreldes kontrollrühma loomadega.

Rottide ja küülikute reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringutes vähenes loodete või järglaste keskmine kaal ning suurenes platsenta keskmine kaal ning abortide sagedus ja järglaste suremus.

Tiinetel Sprague-Dawley liini rottidel, kellele manustati roksadustaati iga päev alates implantatsioonist kuni suulae sulgumiseni (tiinuse 7. kuni 17. päev), vähenes loodete kehakaal ja suurenesid luustiku muutused ligikaudu 6-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega. Roksdustaati ei mõjutanud implantatsioonijärgset loodete elulemust.

Tiinetele Uus-Meremaa küülikutele manustati roksadustaati iga päev alates 7. kuni 19. tiinusepäevani ja 29. tiinusepäeval tehti keisrilõiked. Roksadustaadi manustamisel süsteemsetel kontsentratsioonidel kuni ligikaudu 3-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega, embrüo-lootega seotud leide ei täheldatud. Kuid ligikaudu 1-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega, tekkis ühel küülikul abort, ja ligikaudu 3-kordse kogu AUC korral, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega, tekkis 2 küülikul abort, ja emasloomad, kellel abort tekkis, olid kõhna kehaehitusega.

Peri-/postnataalse arengu uuringus manustati Sprague-Dawley liini rottide emasloomadele roksadustaati iga päev tiinuse 7. päevast 20. laktatsioonipäevani. Laktatsiooni ajal oli emasloomadel, kellele oli manustatud roksadustaati 2-kordse kogu C_{max} -i tasemel, mis saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava annusega, järglaste suremus võõrutuseelsel perioodil kõrge ja võõrutusel nad surid. Emasloomadel, kellel oli manustatud roksadustaati süsteemsete kontsentratsioonidega ligikaudu 3-kordse maksimaalse inimesele soovitatava annusega, vähenes oluliselt järglaste 21-päevane elulemus pärast sündi (laktatsiooniindeks) võrreldes järglastega kontrollrühma pesakondadest.

Pesakondade vahetamise uuringus täheldati kõige märgatavamaid toimeid rottide järglaste elujõulisusele järglastel, kes puutusid roksadustaadiga kokku ainult sünnijärgselt, ning kuni sünnini roksadustaadiga kokkupuutunud järglaste elujõulisus oli väiksem kui sellega mittekokkupuutunud järglastel.

Pesakondade vahetamise uuringus, milles roksadustaadiga mittekokkupuutunud järglased anti roksadustaadiga ravitud emasloomadele (inimese annusega samaväärne annus, ligikaudu 2-kordne maksimaalne inimesele soovitatav annus), sisaldas roksadustaat järglaste vereplasmas, mis näitab ravimi ülekandumist piima kaudu. Nende emasloomade piim sisaldas roksadustaati. Roksadustaati sisaldavat piima joonud järglastel vähenes elulemus (85,1%) võrreldes ravimata emasloomade järglastega, kes anti ravimata emasloomadele (elulemus 98,5%). Laktatsiooni ajal roksadustaadiga kokkupuutunud ja ellujäänud järglaste keskmine kehakaal oli samuti väiksem kui kontrollrühma järglastel (kellel ei olnud kokkupuudet emakas ega piima kaudu).

Ohutus südamele-veresoonkonnale

Kardiovaskulaarse farmakoloogilise ohutuse uuringus suurenes südame löögisagedus pärast 100 mg/kg roksadustaadi ühekordset manustamist ahvidele. Toimeid hERG-le ega EKG-le ei täheldatud. Täiendavad farmakoloogilise ohutuse uuringud rottidega näitasid, et roksadustaat vähendas perifeersete soonte kogutakistust, mille järel südame löögisagedus reflektorselt suurenes alates ligikaudu kuuekordsest kontsentratsioonist maksimaalse inimesele soovitatava annusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos (E460 (i))
naatriumkroskarmelloos (E468)
povidoon (E1201)
magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate

polü(vinüül alkohol) (E1203)
talk (E553b)
makrogool (E1521)
võlupunane AC alumiiniumlakk (E129)
titaandioksiid (E171)
(soja)letsitiin (E322)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriidist/alumiiniumist perforeeritud üksikannuselised blistrid karpides.
Pakendi suurused: 12 x 1 ja 36 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

12 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/21/1574/001 - 005

36 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/21/1574/006 - 010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. august 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud kasutusega retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evrenzo 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
roxadustatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 20 mg roksadustaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, sojaletsitiini jääke ja võlupunast AC alumiiniumlakki (E129).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

12 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
36 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Neelata alla tervelt, mitte närida, poolitada ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1574/001 12 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1574/006 36 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

evrenzo 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evrenzo 20 mg tabletid
roxadustatum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Evrenzo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
roxadustatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg roksadustaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, sojaletsitiini jääke ja võlupunast AC alumiiniumlakki (E129).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

12 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
36 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Neelata alla tervelt, mitte närida, poolitada ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1574/002 12 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1574/007 36 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

evrenzo 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evrenzo 50 mg tabletid
roxadustatum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Evrenzo 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
roxadustatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 70 mg roksadustaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, sojaletsitiini jääke ja võlupunast AC alumiiniumlakki (E129).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

12 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
36 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Neelata alla tervelt, mitte närida, poolitada ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1574/003 12 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1574/008 36 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

evrenzo 70 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evrenzo 70 mg tabletid
roxadustatum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evrenzo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
roxadustatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg roksadustaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, sojaletsitiini jääke ja võlupunast AC alumiiniumlakki (E129).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

12 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
36 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Neelata alla tervelt, mitte närida, poolitada ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1574/004 12 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1574/009 36 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

evrenzo 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evrenzo 100 mg tabletid
roxadustatum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evrenzo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
roxadustatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg roksadustaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, sojaletsitiini jääke ja võlupunast AC alumiiniumlakki (E129).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

12 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
36 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Neelata alla tervelt, mitte närida, poolitada ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1574/005 12 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1574/010 36 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

evrenzo 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evrenzo 150 mg tabletid
roxadustatum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Evrenzo 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Evrenzo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Evrenzo 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Evrenzo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Evrenzo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
roksadustaad

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Evrenzo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Evrenzo võtmist
3. Kuidas Evrenzo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Evrenzo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Evrenzo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Evrenzo

Evrenzo on ravim, mis suurendab teie veres vere punaliblede ja hemoglobiini sisaldust. See sisaldab toimeainena roksadustaati.

Milleks Evrenzo't kasutatakse

Evrenzo't kasutatakse kroonilise neeruhaigusega patsientidel esineva sümptomaatilise aneemia raviks. Aneemia korral on vähe vere punaliblesid ja teie vere hemoglobiinisaldus on madal. Selle tulemusena ei pruugi teie keha saada piisavalt hapnikku. Aneemia võib tekitada selliseid sümptomeid nagu väsimus, nõrkus või õhupuudus.

Kuidas Evrenzo toimib

Evrenzo's toimeainena sisalduva roksadustaadi toimel suureneb kehas hüpoksiaga indutseeritava faktori sisaldus, see aine suurendab vähese hapnikusisalduse korral vere punaliblede sisaldust. Hüpoksiaga indutseeritava faktori sisalduste suurendamisel suureneb vere punaliblede tootmine ja tõuseb hemoglobiini (vere punalibles hapnikku edasikandev valk) sisaldus. See parandab teie keha hapnikuga varustamist ja võib vähendada teie aneemia sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Evrenzo võtmist

Evrenzo't ei tohi võtta

- kui te olete maapähklitele või sojale allergiline, ärge võtke seda ravimit. Evrenzo sisaldab sojaletsitiini;
- kui olete roksadustaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rohkem kui 6 kuud rase (seda ravimit on parem vältida ka raseduse varases järgus – vt lõiku raseduse kohta);
- kui imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Evrenzo võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on epilepsia või on kunagi olnud krampe või krampihooge;
- kui teil on infektsiooni nähud ja sümptomid, milleks võivad olla palavik, higistamine või külmavärinad, kurguvalu, nohu, õhupuudus, nõrkustunne, segasus, kõha, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu, kõrvetustunne urineerimisel, naha punetus või valulikkus või haavandid kehal;
- kui teil on maksahäire.

Krooniline neeruhaigus ja aneemia võivad suurendada südame-veresoonkonna nähtude ja surmajuhtumite riski. Aneemiat on tähtis ravida. Arst jälgib teie vere hemoglobiinisaldust ja võtab arvesse ka teie raviskeemi, sest aneemiaravi ja aneemia raviviiside vahetamine võib samuti teie südame-veresoonkonna tervist kahjustada.

Pidage kohe nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil tekivad verehüübed:
 1. jalaveenides (süvaveenitromboos), mille nähtudeks võivad olla valu ja/või turse säärtes, krambid või soojatunne sääres;
 2. kopsudes (kopsuarterite trombemboolia), mille nähtudeks võivad olla äkki tekkiv õhupuudus, valu rinnus (tavaliselt hingamisel tugevnev), ärevustunne, pearinglus, uimasus või minestamine, südamepekslemine, kõha (vahel vere eritumisega);
 3. hemodialüüsi veenitees (veenitee tromboos), mis peatab veenitee toimimise; selle nähud võivad olla turse, punetus, naha kõvastumine või paksenemine teie veenitee ümber, immitsemine veeniteest, vibratsiooni mittetundmine veenitee ümbruses;
- kui teil tekib krampihoog (krampihoog või krambid) või tekivad krampihooeelsed hoiatavad nähud, nagu peavalu, ärrituvus, hirm, segasus või ebatavalised tunded;
- kui teil on infektsiooni nähud ja sümptomid, milleks on palavik, higistamine või külmavärinad, kurguvalu, nohu, õhupuudus, nõrkus- või minestustunne, segasus, kõha, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu, kõrvetustunne urineerimisel, naha punetus või valulikkus või haavandid kehal;
- kui teil on insuldi (ajuveresoonkonna tüsistuse) nähud ja sümptomid, mille hulka kuuluvad äkiline näo, käe või jala nõrkus või tuimus, eriti ühel kehapoolel, äkiline segasus, kõne- või mõistmisraskused, äkiline nägemisraskus ühes või mõlemas silmas, tugev peavalu, teadvusekaotus või minestamine, krambid (tõmbused), koordinatsioonikaotus, tasakaalukaotus.

Väär kasutamine võib põhjustada vererakkude arvu suurenemist ja seetõttu vere paksenemist. See võib põhjustada südame või veresoontega seotud eluohtlikke probleeme.

Lapsed ja noorukid

Evrenzo't ei tohi kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel, sest selle kasutamise kohta sellel vanuserühmal ei ole piisavalt teavet.

Muud ravimid ja Evrenzo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Evrenzo võib mõjutada nende ravimite toimet või need ravimid võivad mõjutada Evrenzo toimet.

Eelkõige öelge oma arstile või apteekrile, kui te olete võtnud või võtate mõnda järgmist ravimit:

- ravimid vere fosfaadisisalduse vähendamiseks (nimetatakse fosfaate siduvateks ravimiteks) või muud ravimid või toidulisandid, mis sisaldavad kaltsiumi, rauda, magneesiumi või alumiiniumi (nimetatakse mitmevalentseteks katioonideks), näiteks sevelameerkarbonaat või kaltsiumatsetaat. Peate võtma Evrenzo't vähemalt 1 tund pärast neid ravimeid või toidulisandeid. Muidu roksadustaat ei imendu õigesti teie kehas;
- podagraravim probenetsiid;
- kolesteroolisisaldust langetavad ravimid, nagu simvastatiin, atorvastatiin või rosuvastatiin (ehk statiinid) või gemfibrosiil;
- muud aneemia raviks kasutatavad ravimid, näiteks erütropoeesi stimuleerivad ained (ESA).

Kui võtate tavaliselt neid ravimeid, võib teie arst seda muuta ja määrata teile ravi ajaks Evrenzo'ga muu ravimi.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, võtke ühendust oma arstiga. Evrenzo võib kahjustada teie sündimata last. Evrenzo't ei ole soovitatav kasutada esimesel 6 raseduskuul ja seda ei tohi kasutada viimasel 3 raseduskuul. Fertiilses eas naised, kes kasutavad Evrenzo't, peavad kasutama ravi ajal Evrenzo'ga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast Evrenzo viimast annust efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kui kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit, peate kasutama ka barjäärimeetodit, näiteks kondoomi või pessaaari.

Ravi ajal Evrenzo'ga ärge imetage last. Ei ole teada, kas Evrenzo imendub teie rinnapiima ja võib kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib mõjutada teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet. Kõrvaltoimena võib esineda krambihooge (vt lõik 4).

Evrenzo sisaldab laktoosi, sojaletsitiini ja võlupunast AC alumiiniumlakki

Evrenzo sisaldab suhkrut (laktoosi), mikrokogustes maapähklit ja sojat (sojaletsitiini) ning asovärvainet (võlupunane AC alumiiniumlakk). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid või olete maapähkli, soja või asovärvainete suhtes allergiline, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Evrenzo't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst ütleb teile, millist Evrenzo annust võtta.

Teie arst kontrollib regulaarselt teie hemoglobiinisaldust ja suurendab või vähendab teie annust olenevalt teie hemoglobiinisaldusest.

Evrenzo't võetakse tablettidena suu kaudu.

Evrenzo võtmine

- Võtke oma Evrenzo annus kolm korda nädalas, kui teie arst ei ole teisiti määranud.
- Ärge võtke Evrenzo't järjestikustel päevadel.
- Võtke Evrenzo't iga nädal samal kolmel päeval.
- Evrenzo't võib võtta koos toiduga või söögikordade vahel.
- Neelake tabletid tervelt alla.
- Ärge tablette näridge, poolitage ega purustage.

Võtke Evrenzo't vähemalt 1 tund pärast vere fosfaadisaldust vähendavaid ravimeid (nimetatakse fosfaate siduvateks ravimiteks) või muid ravimeid või toidulisandeid, mis sisaldavad kaltsiumi, rauda, magneesiumi või alumiiniumi (nimetatakse mitmevalentseteks katioonideks).

Annustamise ajakava

Annustamine 3 korda nädalas

Evrenzo on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad ravimit 4 nädalaks (12 tabletti), jagatuna 4 reale. Iga rida sisaldab ravimit 1 nädalaks (3 tabletti). Võtke iga nädal tablette kindlasti samast reast.

Teie annus on vahemikus 20 mg kolm korda nädalas kuni maksimaalselt 400 mg kolm korda nädalas.

Erinevad annustamissagedused

Erandjuhtudel (olenevalt hemoglobiinisaldustest) võib teie arst otsustada vähendada teie Evrenzo annust 20 mg-ni kaks korda või üks kord nädalas. Sel juhul teie arst selgitab, millistel päevadel teil on vaja oma annus võtta.

Annuseks on vaja mitut tabletti

Enamikul juhtudel kasutate 1 blisterpakendi kuus. Kui teie annuseks on vaja mitut blisterpakendit, peate võtma igal annustamispäeval igast blistrist ühe tableti. Teie arst selgitab, millal ja mitu tabletti võtta.

Arst jälgib teie hemoglobiinisaldust ja võib ajutiselt teie ravi peatada, kui hemoglobiinisaldus tõuseb liiga kõrgeks. Ärge alustage ravi uuesti enne, kui teie arst on selleks juhise andnud. Teie arst ütleb teile, millist Evrenzo annust võtta ja millal selle võtmist uuesti alustada.

Kui te võtate Evrenzo't rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem tablette või suurema annuse, kui ette nähtud, pöörduge kohe arsti poole.

Kui te unustate Evrenzo't võtta

- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui teie järgmise ettenähtud annuseni on rohkem kui 24 tundi (1 ööpäev), võtke vahelejäanud annus niipea kui võimalik ja võtke järgmine annus järgmisel ettenähtud päeval.
- Kui teie järgmise ettenähtud annuseni on vähem kui 24 tundi (1 ööpäev), jätke vahelejäanud annus võtmata ja võtke järgmine annus järgmisel ettenähtud päeval.

Kui te lõpetate Evrenzo võtmise

Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhised annab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned võimalikud kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmine kõrvaltoime:

- verehüüve jalgade veenides (süvaveenitromboos) (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st);
- verehüüve kopsudes (kopsuarterite trombemboolia) (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st);
- verehüüve teie hemodialüüsi veenitees (veenitee tromboos), mis põhjustab veenitee sulgumist või toimimise lakkamist, kui kasutate dialüüsi juurdepääsuks fistlit või siirikut (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st);
- insult (ajuveresoonkonna tüsistus) (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st);
- vereliistakute madal tase (trombotsütopeenia) (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st), millele võivad viidata seletamatud verevalumid või väikeste punaste laikudega nahalööve (nimetatakse

- petehhiaks), pikaajaline veritsus nahalõigetest, verejooks igemetest või ninast, veri uriinis või väljaheites, veritsus silmavalgetes;
- krambihood ja krambihoogude (krampikiskumine) hoiatusnähud (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st);
- sepsis, tõsine või harvadel juhtudel eluohtlik infektsioon (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st);
- naha punetus ja koorumine suuremal kehapiirkonnal, mis võib olla sügelev või valulik (eksfoliativne dermatiit) (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kaaliumisisalduse suurenemine
- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- iiveldus
- kõhulahtisus
- jäsemete vedelikupeetusest põhjustatud turse (perifeerne turse)

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- unehäired (unetus)
- peavalu
- oksendamine
- kõhukinnisus
- vereliistakute madal tase (trombotsütopeenia)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- vere bilirubiinisalduse suurenemine

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- kilpnäärme funktsiooni langus
- vasesisalduse tõus veres

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Evrenzo't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Evrenzo sisaldab

Evrenzo 20 mg:

- Toimeaine on roksadustaat. Üks tablett sisaldab 20 mg roksadustaati.

Evrenzo 50 mg:

- Toimeaine on roksadustaat. Üks tablett sisaldab 50 mg roksadustaati.

Evrenzo 70 mg:

- Toimeaine on roksadustaat. Üks tablett sisaldab 70 mg roksadustaati.

Evrenzo 100 mg:

- Toimeaine on roksadustaat. Üks tablett sisaldab 100 mg roksadustaati.

Evrenzo 150 mg:

- Toimeaine on roksadustaat. Üks tablett sisaldab 150 mg roksadustaati.

Teised koostisosad on:

- Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468), povidoon (E1201), magneesiumstearaat (E470b).
- Õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol (E1203), talk (E553b), makrogool (E1521), võlupunane alumiiniumlakk AC (E129), titaandioksiid (E171), (soja)letsitiin (E322).

Kuidas Evrenzo välja näeb ja pakendi sisu

Evrenzo 20 mg on punased, ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „20”.

Evrenzo 50 mg on punased, ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „50”.

Evrenzo 70 mg on punased, ümarad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „70”.

Evrenzo 100 mg on punased, ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „100”.

Evrenzo 150 mg on punased, mandlikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „150”.

Evrenzo on saadaval polüvinüülkloriidist/alumiiniumist perforeeritud üksikannuselistes blistrites pakendis, mis sisaldab 12 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti ja 36 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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

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

Κύπρος

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited

Tel: +353 (0) 4671555

Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet roksadustaadi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades olemasolevaid andmeid isheemiliste kesknärvisüsteemi haaravate vaskulaarsete tüsistuste kohta kliinilistes uuringutes, kirjanduses ja spontaanseid teateid, sealhulgas mõnel juhul lähedane ajaline seos ravimi kasutamise ja kõrvaltoime tekke vahel, reaktsiooni taandumist ravi ärajätmisel (*dechallenge positive*) ja sümptomite tekkimist pärast ravi taasalustamist (*rechallenge positive*), peab PRACi põhjuslikku seost roksadustaadi ja ajuinfarkti vahel vähemalt põhjuslikuks võimaluseks. PRACi jõudis järeldusele, et roksadustaati sisaldavate toodete tooteteavet tuleb vastavalt muuta. Lähtudes müügiloa hoidja väljendatud kahtlustest selle osas, et pakendi infolehes praegu välja toodud teave trombotsütoopenia kohta võib viidata sellele, et lõigus 4 loetletud sümptomid võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st, on PRACi arvamusel, et roksadustaati sisaldavate ravimite väärtõlgenduste vältimiseks peaks muutma ravimi teavet.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Roksadustaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et roksadustaati sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhte ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.