

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Evrenzo 20 mg filmuhúðaðar töflur
Evrenzo 50 mg filmuhúðaðar töflur
Evrenzo 70 mg filmuhúðaðar töflur
Evrenzo 100 mg filmuhúðaðar töflur
Evrenzo 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Evrenzo 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af roxadustati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 40,5 mg af laktósa, 0,9 mg af allúrarauðu AC og 0,21 mg af sojalesitíni.

Evrenzo 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af roxadustati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 50 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 101,2 mg af laktósa, 1,7 mg af allúrarauðu AC og 0,39 mg af sojalesitíni.

Evrenzo 70 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 70 mg af roxadustati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 70 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 141,6 mg af laktósa, 2,1 mg af allúrarauðu AC og 0,47 mg af sojalesitíni.

Evrenzo 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af roxadustati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 100 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 202,4 mg af laktósa, 2,8 mg af allúrarauðu AC og 0,63 mg af sojalesitíni.

Evrenzo 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af roxadustati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 303,5 mg af laktósa, 3,7 mg af allúrarauðu AC og 0,84 mg af sojalesitíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur (töflur).

Evrenzo 20 mg töflur

Rauðar, sporöskjulaga töflur (u.þ.b. 8 mm × 4 mm) merktar með „20“ á annarri hliðinni.

Evrenzo 50 mg töflur

Rauðar, sporöskjulaga töflur (u.þ.b. 11 mm × 6 mm) merktar með „50“ á annarri hliðinni.

Evrenzo 70 mg töflur

Rauðar, kringlóttar töflur (u.þ.b. 9 mm) merktar með „70“ á annarri hliðinni.

Evrenzo 100 mg töflur

Rauðar, sporöskjulaga töflur (u.þ.b. 14 mm × 7 mm) merktar með „100“ á annarri hliðinni.

Evrenzo 150 mg töflur

Rauðar, möndlulaga töflur (u.þ.b. 14 mm × 9 mm) merktar með „150“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Evrenzo er ætlað fullorðnum sjúklingum til meðferðar við blóðleysi með einkennum í tengslum við langvinnan nýrnasjúkdóm.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með roxadustati skal hafin af lækni með reynslu í meðferð blóðleysis. Meta skal allar aðrar orsakir blóðleysis áður en meðferð með Evrenzo er hafin, sem og þegar ákveðið er að auka skammta.

Einkenni og afleiðingar blóðleysis geta verið mismunandi eftir aldri, kyni og heildarsjúkdómsbyrði; nauðsynlegt er að læknir meti klíniska framvindu og ástand hvers sjúklings fyrir sig. Auk einkenna blóðleysis gætu önnur viðmið skipt máli við mat á framvindu sjúkdómsins og ástandi sjúklings, svo sem hversu hratt þéttni blóðrauða fellur, fyrri svörun við járnmeðferð og líkur á þörf fyrir rauðkornagjöf.

Skammtar

Viðeigandi skammtar af roxadustati skulu teknir inn þrisvar í viku, ekki má taka lyfið inn tvo daga í röð.

Skammtar skulu vera einstaklingsmiðaðir til að ná og viðhalda blóðrauðagildum með markgildi á bilinu 10 til 12 g/dl eins og lýst er hér á eftir.

Meðferð með roxadustati skal ekki halda áfram lengur en 24 vikur ef klínískt mikilvægri aukningu blóðrauðagilda er ekki náð. Leita skal annarra skýringa á ófullnægjandi svörun og meðhöndla samkvæmt því áður en meðferð með Evrenzo er hafin að nýju.

Upphafsskammtur við upphaf meðferðar

Ganga skal úr skugga um að járnforði sé nægilegur áður en meðferð er hafin.

Sjúklingar sem ekki eru á meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun (ESA)

Hjá sjúklingum sem eru að hefja meðferð við blóðleysi og hafa ekki áður fengið meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun er ráðlagður upphafsskammtur roxadustats 70 mg þrisvar í viku ef sjúklingur vegur minna en 100 kg, og 100 mg þrisvar í viku ef sjúklingur vegur 100 kg eða meira.

Sjúklingar sem eru að skipta yfir úr meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun

Sjúklingar sem eru á meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun geta skipt yfir í roxadustat, en fyrir sjúklinga í skilun sem eru að öðru leyti stöðugir skal aðeins íhuga að skipta úr meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun ef gild klínísk ástæða er fyrir hendi (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skipti sjúklinga sem ekki eru í skilun sem að öðru leyti eru stöðugir á meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun hafa ekki verið rannsökuð. Ákvörðun um meðferð með roxadustati hjá þessum sjúklingum skal byggjast á mati á ávinningi og áhættu í hverju tilviki fyrir sig.

Ráðlagður upphafsskammtur roxadustats er byggður á ávísuðum meðalskammti lyfs sem örvar rauðkornamyndun síðustu 4 vikurnar áður en skipt er um lyf (sjá töflu 1). Fyrsti skammtur roxadustats skal koma í stað næsta áætlaðs skammts af lyfi sem örvar rauðkornamyndun.

Tafla 1. Upphafsskammtar roxadustats sem skal taka þrisvar í viku hjá sjúklingum sem eru að skipta yfir úr lyfi sem örvar rauðkornamyndun

Skammtur darbepóetín alfa í bláæð eða undir húð (míkrógrömm /viku)	Skammtur epóetíns í bláæð eða undir húð (a.e./viku)	Skammtur metoxýpólýetýlenglýkól-epóetín beta í bláæð eða undir húð (míkrógrömm/mánuði)	Skammtur roxadustats (milligrömm þrisvar í viku)
Minna en 25	Minna en 5.000	Minna en 80	70
25 til minna en 40	5.000 allt að 8.000	80 til og með 120	100
40 til og með 80	Meira en 8.000 til og með 16.000	Meira en 120 til og með 200	150
Meira en 80	Meira en 16.000	Meira en 200	200

Skammtaaðlögun og eftirlit með blóðrauða

Einstaklingsbundinn viðhaldsskammtur er á bilinu 20 mg til 400 mg þrisvar í viku (sjá kafla um *ráðlagðan hámarksskammt*). Fylgjast skal með blóðrauðagildum á tveggja vikna fresti þar til æskilegum blóðrauðagildum, 10 til 12 g/dl, er náð og þau orðin stöðug, og á 4 vikna fresti eftir það eða eftir því sem við á klínískt.

Skammt roxadustats má auka eða minnka í þrepum frá upphafsskammti 4 vikum eftir upphaf meðferðar og á 4 vikna fresti eftir það nema ef blóðrauðagildi hækka um meira en 2 g/dl, í slíkum tilvikum skal minnka skammtinn tafarlaust um eitt þrep. Þegar skammtur roxadustats er aðlagður skal íhuga núverandi blóðrauðagildi og tíðni breytinga á blóðrauðagildum síðustu 4 vikur, og fylgja skammtaaðlögunarþrepum í samræmi við það sem lýst er í töflu 2.

Skammtaaðlögunarþrep upp eða niður skulu fylgja þeim skömmtum sem tiltækir eru af lyfinu: 20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (aðeins fyrir sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm sem eru í skilun).

Tafla 2. Reglur um skammtaaðlögun

Breyting á blóðrauða síðustu 4 vikur¹	Núverandi blóðrauðagildi (g/dl):			
	Lægra en 10,5	10,5 til 11,9	12,0 til 12,9	13,0 eða hærra
Ef gildi breytist um meira en +1,0 g/dl	Engin breyting	Minnkið skammt um eitt þrep	Minnkið skammt um eitt þrep	Gerið hlé á skömmtun, fylgist með blóðrauðagildum og hefjið skömmtun á ný þegar blóðrauðagildi eru lægri en 12,0 g/dl, með skammti sem er tveimur þrepum lægri
Ef gildi breytist á bilinu -1,0 og +1,0 g/dl	Aukið skammt um eitt þrep	Engin breyting	Minnkið skammt um eitt þrep	
Ef gildi breytist um minna en -1,0 g/dl	Aukið skammt um eitt þrep	Aukið skammt um eitt þrep	Engin breyting	

Ekki skal aðlaga skammt roxadustats oftar en einu sinni á 4 vikna fresti, nema ef blóðrauðagildi hækka um meira en 2 g/dl einhvern tíma á 4 vikna tímabili, í slíkum tilvikum skal minnka skammtinn tafarlaust um eitt þrep.

¹Breyting á blóðrauða síðustu 4 vikur = (núverandi blóðrauðagildi) – (blóðrauðagildi úr blóðsýni sem tekið var 4 vikum áður).

Ef þörf er á frekari skammtaminnkun fyrir sjúkling sem þegar er á minnsta skammti (20 mg þrisvar í viku), skal ekki minnka 20 mg skammtinn með því að brjóta töfluna, heldur draga úr tíðni skammta með því að gefa lyfið tvisvar í viku. Ef þörf er á frekari skammtaminnkun er hægt að draga enn frekar úr tíðni skammta með því að gefa lyfið einu sinni í viku.

Viðhaldsskammtur

Þegar markgildi blóðrauða hafa náð jafnvægi milli 10 og 12 g/dl skal halda áfram að fylgjast reglulega með blóðrauðagildum og fylgja ofangreindum reglum um skammtaaðlögun (sjá töflu 2).

Sjúklingar sem byrja í skilun meðan á meðferð með roxadustati stendur

Ekki er þörf á sérstakri skammtaaðlögun hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem hefja skilun meðan á meðferð með roxadustati stendur. Fylgja skal hefðbundnum reglum við skammtaaðlögun (sjá töflu 2).

Meðferð með roxadustati samhliða virkjum eða hemlum

Þegar samhliða meðferð með öflugum CYP2C8-hemlum (t.d. gemfibrózili), CYP2C8-virkjum (t.d. rífampisíni) eða UGT1A9-hemlum (t.d. próbenesíði) er hafin eða henni hætt: fylgjast skal áfram reglulega með blóðrauðagildum og fylgja reglum um skammtaaðlögun (sjá töflu 2; sjá einnig kafla 4.5 og 5.2).

Ráðlagður hámarksskammtur

Sjúklingar sem ekki eru í skilun

Fá skammt roxadustats sem er ekki stærri en 3 mg/kg líkamspyngdar eða 300 mg þrisvar í viku, hvort sem er lægra.

Sjúklingar sem eru í skilun

Fá skammt roxadustats sem er ekki stærri en 3 mg/kg líkamspyngdar eða 400 mg þrisvar í viku, hvort sem er lægra.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist og meira en 1 dagur er fram að næsta áætlaða skammti skal taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er. Ef einn dagur eða minna er eftir fram að næsta áætlaða skammti

skal sleppa skammtinum sem gleymdist og næsta skammt verður að taka samkvæmt áætlun. Í báðum þessum tilvikum skal halda reglulegri skammtaáætlun áfram.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar roxadustati er ávísað sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Minnka skal upphafsskammtinn um helming eða að því skammtastigi sem er næst hálfum upphafsskammti þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Ekki er mælt með að nota Evrenzo hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) þar sem öryggi og verkun hefur ekki verið metið hjá þessum hópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun roxadustats hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Evrenzo filmuhúðaðar töflur eru til inntöku með eða án matar. Gleypa á töflurnar heilar og ekki má tryggja þær, brjóta eða mylja þar sem klínískar upplýsingar hvað það varðar eru ekki fyrir hendi og einnig til að viðhalda vernd ljósnæma töflukjarnans gegn ljósníðurbroti.

Töflurnar skal taka að minnsta kosti einni klukkustund eftir gjöf fosfatbindandi lyfja (að lantani undanskildu) eða annarra lyfja sem innihalda fleirgildar katjónir eins og kalsíum, járn, magnesíum eða ál (sjá kafla 4.5 og 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, jarðhnetum, soja eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Brjóstagið (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsfalli

Á heildina litið hefur hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsfalli í tengslum við meðferð með roxadustati verið metin sambærileg við hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsfalli í tengslum við meðferð með lyfjum sem örva rauðkornamyndun, þetta er byggt á gögnum sem komu fram við beinan samanburð á báðum þessum meðferðum (sjá kafla 5.1). Þar sem ekki er hægt að meta þessa áhættu með nægilegri vissu hjá sjúklingum með blóðleysi tengt langvinnnum nýrnasjúkdómi sem ekki eru í skilun, samanborið við lyfleysu, skal ákvörðun um meðferð með roxadustati hjá þessum sjúklingum byggjast á svipuðum þáttum og ákvörðun um meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun. Enn fremur hafa ýmsir orsakabættir greinst sem geta aukið á þessa áhættu, þar á meðal engin svörun við meðferð og skipti úr meðferð hjá sjúklingum í skilun sem eru stöðugir á meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun (sjá kafla 4.2 og 5.1). Ef sjúklingur svarar ekki meðferð skal ekki halda meðferð með roxadustati áfram eftir 24 vikur frá upphafi meðferðar (sjá kafla 4.2). Aðeins skal íhuga að skipta um meðferð hjá sjúklingum í skilun sem eru að öðru leyti stöðugir á meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun ef gild klínísk ástæða er fyrir hendi (sjá kafla 4.2). Ekki var hægt að meta þessa áhættu fyrir sjúklinga með blóðleysi tengt langvinnnum nýrnasjúkdómi sem ekki voru í skilun, sem voru stöðugir meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun, þar sem slíkir sjúklingar hafa ekki verið

rannsakaðir. Ákvörðun um meðferð með roxadustati hjá þessum sjúklingum skal byggjast á mati á ávinningi og áhættu í hverju tilviki fyrir sig.

Segamyndun í æðum

Vandlega skal vega tilgreinda hættu á segamyndun í æðum, þ.m.t. segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek og heiladrep á móti ávinningi af meðferð með roxadustati, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti segamyndunar, þ.m.t. offitu og fyrri sögu um segamyndun. Meirihluti tilvika segamyndunar í djúpum bláæðum, lungnasegareks og heiladreps voru alvarleg. Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik heiladreps.

Hröð hækkun blóðrauðagilda hefur komið fram í sumum tilvikum heilablóðfalla.

Greint var frá segamyndun í æðum þar sem aðgengi var til staðar (vascular access thrombosis) sem mjög algengri aukaverkun í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm í skilun (sjá kafla 4.8). Hjá þessum sjúklingum var hlutfall segamyndunar í æðum þar sem aðgengi var til staðar hjá þeim sem fengu roxadustat hæst á fyrstu 12 vikunum eftir að meðferð hófst, sérstaklega við blóðrauðagildi yfir 12 g/dl og þar sem blóðrauðagildi hækkaði um meira en 2 g/dl á 4 vikum. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með blóðrauðagildi og aðlaga skammtinn samkvæmt reglum um skammtaaðlögun (sjá töflu 2) til að forðast þessi gildi.

Tafarlaust skal meta sjúklinga sem sýna teikn og einkenni segamyndunar og veita hefðbundna meðferð. Ákvörðun um að gera hlé eða hætta meðferð skal byggjast á mati á ávinningi og áhættu í hverju tilviki fyrir sig.

Krampar

Hjá sjúklingum sem fengu roxadustat í klínískum rannsóknum var greint frá krömpum sem algengum aukaverkunum (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar þegar roxadustat er gefið sjúklingum með sögu um krampa (krampa eða flog), flogaveiki eða sjúkdóma sem tengjast aukinni hættu á krampavirkni, svo sem sýkingar í miðtaugakerfi. Ákvörðun um að gera hlé á meðferð eða hætta meðferð skal byggjast á mati á ávinningi og áhættu í hverju tilviki fyrir sig.

Alvarlegar sýkingar

Algengustu alvarlegu sýkingarnar sem greint var frá voru lungnabólga og þvagfærasýkingar. Tafarlaust skal meta sjúklinga sem sýna teikn og einkenni sýkingar og veita hefðbundna meðferð.

Sýklasótt

Sýklasótt var ein af algengustu alvarlegu sýkingunum sem greint var frá og þar á meðal voru banvæn tilvik. Tafarlaust skal meta sjúklinga sem sýna teikn og einkenni sýklasóttar (t.d. sýking sem dreifist um líkamann ásamt lágu blóðþrýstingi og hugsanlegri líffærabílun) og veita hefðbundna meðferð.

Afleidd vanvirkni skjaldkirtils

Greint hefur verið frá tilfellum um afleidda vanvirkni skjaldkirtils við notkun roxadustats (sjá kafla 4.8). Þessi viðbrögð voru afturkræf þegar notkun roxadustats var hætt. Ráðlagt er að hafa eftirlit með starfsemi skjaldkirtils eins og við á klínískt.

Ófullnægjandi svörun við meðferð

Ef um ófullnægjandi svörun við meðferð með roxadustati er að ræða skal leita orsakanna. Leiðréttá skal skort á næringarefnum. Viðbótarsýkingar, dulinn blóðmissir, blóðlýsa, svæsin áleitrun, undirliggjandi blóðsjúkdómar eða bandvefsmyndun í beinmerg geta einnig truflað rauðkornamyndandi svörun. Íhuga skal netfrumnatalningu sem lið í matinu. Ef hefðbundnar orsakir þess að svörun bregst hafa verið útilokaðar og sjúklingurinn er með netfrumnað skal íhuga beinmergsrannsókn. Ef ekki

liggur fyrir orsök, sem hægt er að bregðast við, fyrir ófullnægjandi svörun við meðferð skal ekki halda meðferð með Evrenzo áfram lengur en 24 vikur.

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar þegar roxadustat er gefið sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Ekki er mælt með notkun Evrenzo hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 5.2).

Meðganga og getnaðarvarnir

Ekki skal hefja meðferð með roxadustati hjá konum sem eru að reyna að verða þungaðar, á meðgöngu eða þegar blóðleysi tengt langvinnum nýrnasjúkdómi er greint á meðgöngu. Í slíkum tilvikum skal hefja aðra meðferð ef við á. Ef þungun á sér stað þegar roxadustat er gefið skal hætta meðferð og hefja aðra meðferð ef við á. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammt Evrenzo (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Misnotkun

Misnotkun getur haft í för með sér mjög mikla hækkun á blóðkornaskilum. Þessu geta fylgt lífshættulegir fylgikvillar í hjarta- og æðakerfi.

Hjálparefni

Laktósi

Evrenzo inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Allúrarautt AC

Evrenzo inniheldur allúrarautt AC sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Sojalesítín

Evrenzo inniheldur sojalesítín. Þeir sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabaunum mega ekki nota lyfið (sjá kafla 4.3).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á roxadustat

Fosfatbindandi lyf og önnur efni sem innihalda fleirgildar katjónir

Þegar heilbrigðum einstaklingum var gefið roxadustat samhliða fosfatbindandi lyfjunum sevelamerkarbónati eða kalsíumasetati minnkaði AUC fyrir roxadustat um 67% og 46%, og C_{max} minnkaði um 66% og 52%, í sömu röð. Roxadustat getur myndað klóbindingu með fleirgildum katjónum, sem til dæmis eru í fosfatbindandi lyfjum eða öðrum lyfjum sem innihalda kalsíum, járn, magnesíum eða ál. Aðskilin gjöf fosfatbindandi lyfja (a.m.k. 1 klst. bil) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir roxadustati hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Roxadustat skal taka að minnsta kosti einni klukkustund eftir gjöf fosfatbindandi lyfja eða annarra lyfja eða bætiefna sem innihalda fleirgildar katjónir (sjá kafla 4.2). Þessi takmörkun á ekki við fyrir lantankarbónat, þar sem gjöf roxadustats samhliða lantankarbónati leiddi ekki af sér klínískt marktæka breytingu á plasmaútsetningu roxadustats.

Efni sem breyta virkni CYP2C8 eða UGT1A9

Roxadustat er hvarfefni CYP2C8 og UGT1A9. Gjöf roxadustats samhliða gemfibrózíli (hamlar CYP2C8 og OATP1B1) eða próbenesíði (hamlar UGT og OAT1/OAT3) hjá heilbrigðum þátttakendum jók AUC fyrir roxadustat 2,3-falt og C_{max} 1,4-falt. Fylgjast skal með blóðrauðagildum þegar samhliða meðferð með gemfibrózíli, próbenesíði, öðrum öflugum CYP2C8-hemlum/-virkjum

eða öðrum öflugum UGT1A9-hemlum er hafin eða henni hætt. Aðlaga skal skammt roxadustats samkvæmt reglum um skammtaaðlögun (sjá töflu 2) með hliðsjón af blóðrauðagildum.

Áhrif roxadustats á önnur lyf

Hvarfefni OATP1B1 eða BCRP

Roxadustat hamlar BCRP og OATP1B1. Þessi flutningsprótein gegna mikilvægu hlutverki í upptöku og útlæði statína í þörmum og lifur. Þegar heilbrigðir þátttakendur fengu 200 mg af roxadustati samhliða simvastatíni jókst AUC fyrir simvastatín 1,8-falt og C_{max} 1,9-falt og AUC fyrir simvastatínsýru (virka umbrotsefni simvastatíns) jókst 1,9-falt og C_{max} 2,8-falt. Þéttni simvastatíns og simvastatínsýru jókst einnig þegar simvastatín var gefið 2 klst. fyrir eða 4 eða 10 klst. eftir gjöf roxadustats. Gjöf 200 mg af roxadustati samhliða rósúvastatíni jók AUC fyrir rósúvastatín 2,9-falt og C_{max} 4,5-falt. Gjöf 200 mg af roxadustati samhliða atorvastatíni jók AUC fyrir atorvastatín 2,0-falt og C_{max} 1,3-falt.

Sömuleiðis er búist við milliverkunum við önnur statín. Þegar statín eru gefin samhliða roxadustati skal fylgjast með aukaverkunum tengdum statínum til að meta hvort minnka þurfi skammt statína. Hafa skal leiðbeiningar um ávísun statína í huga þegar ákvörðun er tekin um viðeigandi skammt statína fyrir einstaka sjúklinga.

Roxadustat eykur hugsanlega plasmaútsetningu annarra lyfja sem eru hvarfefni BCRP eða OATP1B1. Fylgjast skal með hugsanlegum aukaverkunum lyfja sem gefin eru samhliða og aðlaga skammta í samræmi við það.

Roxadustat og lyf sem örva rauðkornamyndun

Ekki er mælt með því að gefa roxadustat og lyf sem örva rauðkornamyndun samhliða, þar sem samsetningin hefur ekki verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga, konur sem geta orðið þungaðar og getnaðarvarnir

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun roxadustats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota roxadustat á síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ekki er mælt með notkun roxadustats á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með Evrenzo stendur skal stöðva meðferð og skipta yfir í aðra meðferð ef við á (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort roxadustat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi niðurstöður úr dýrarannsóknum hafa sýnt fram á að roxadustat skilst út í móðurmjólki (nánari upplýsingar eru í kafla 5.3). Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Evrenzo (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Frjósemi

Í dýrarannsóknum hafði roxadustat engin áhrif á frjósemi karl- og kvendýra. Þó hafa komið fram breytingar á æxlunarferum karlkyns rotta. Hjá mönnum eru hugsanleg áhrif roxadustats á frjósemi karla sem stendur óþekkt. Við skammt sem hafði eituráhrif á móður varð vart við aukinn dauða fósturvísa (sjá kafla 5.3). Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammt Evrenzo.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Roxadustat hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá krömpum meðan á meðferð með Evrenzo stendur (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi Evrenzo var metið hjá 3.542 sjúklingum sem ekki þurftu á skilun að halda (NDD, non-dialysis dependent) og hjá 3.353 sjúklingum sem þurftu á skilun að halda (DD, dialysis dependent). Þessir sjúklingar voru með blóðleysi og langvinnan nýrnasjúkdóm og höfðu fengið a.m.k. einn skammt af roxadustati.

Algengustu ($\geq 10\%$) aukaverkanir tengdar roxadustati eru háþrýstingur (13,9%), segamyndun í æðum þar sem aðgengi var til staðar (12,8%), niðurgangur (11,8%), bjúgur á útlimum (11,7%), blóðkalíumhækkun (10,9%) og ógleði (10,2%).

Algengustu ($\geq 1\%$) alvarlegu aukaverkanirnar tengdar roxadustati voru blóðsýking (3,4%), blóðkalíumhækkun (2,5%), háþrýstingur (1,4%) og segamyndun í djúpum bláæðum (1,2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem fram komu meðan á klínískum rannsóknum stóð og/eða reynslu eftir markaðssetningu, eru taldar upp eftir tíðni í þessum kafla.

Tíðniflokkar eru skilgreindir sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 3. Aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkur	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýklasótt
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðflagnafæð
Innkirtlar	Tíðni ekki þekkt	Afleidd vanvirkni skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðkalíumhækkun
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	Algengar	Krampar, höfuðverkur
	Sjaldgæfar	Heiladrep
Æðar	Mjög algengar	Háþrýstingur, segamyndun í æðum þar sem aðgengi var til staðar ¹
	Algengar	Segamyndun í djúpum bláæðum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur
	Algengar	Hægðatregða, uppköst
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Gallrauðadreyri
Húð og undirhúð	Tíðni ekki þekkt	Útbreidd skinnflagningsbólga (Dermatitis Exfoliative Generalised (DEG))
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Bjúgur á útlimum
Rannsóknaniðurstöður	Tíðni ekki þekkt	Lækkuð gildi stýrihormóns skjaldkirtils (TSH), hækkuð gildi kopars í blóði

¹Þessi aukaverkun hefur sést hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem gengust undir skilun þegar þeir fengu roxadustat.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Segamyndun í æðum

Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki voru í skilun voru tilvik segamyndunar í djúpum bláæðum sjaldgæf eða hjá 1,0% í roxadustat hópnum (0,6 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) og hjá 0,2% í hópnum sem fékk lyfleysu (0,2 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar). Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru í skilun kom segamyndun í djúpum bláæðum fyrir hjá 1,3% í hópnum sem fékk roxadustat (0,8 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) og hjá 0,3% í hópnum sem fékk lyf sem örvar rauðkornamyndun (0,1 sjúklingur með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki voru í skilun kom lungnablóðrek fyrir hjá 0,4% í roxadustat hópnum (0,2 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) samanborið við 0,2% í hópnum sem fékk lyfleysu (0,1 sjúklingur með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar). Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru í skilun kom lungnablóðrek fyrir hjá 0,6% í roxadustat hópnum (0,3 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) samanborið við 0,5% í hópnum sem fékk lyf sem örvar rauðkornamyndun (0,3 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru í skilun kom segamyndun í æðum þar sem aðgengi var til staðar fyrir hjá 12,8% í roxadustat hópnum (7,6 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) samanborið við 10,2% í hópnum sem fékk lyf sem örvar rauðkornamyndun (5,4 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki voru í skilun var heildartíðni blóðþurrðartilvika í æðum miðtaugakerfis hærri í roxadustat hópnum (3,9%) samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (2,4%) og nýgengihlutfall aðlagð fyrir eftirfylgni var hærra hjá roxadustat hópnum (2,3) samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (1,8). Tíðni heiladreps var 0,2% hærri hjá roxadustat hópnum samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (0,6% samanborið við 0,4%).

Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru í skilun var heildartíðni blóðþurrðartilvika í æðum miðtaugakerfis svipuð hjá hópnum sem fékk meðferð með roxadustati (4,8%) og hjá samanburðarhópnum sem fékk virka meðferð (4,2%). Tíðni tilvika fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar (PEY) var 2,8 hjá hópnum sem fékk meðferð með roxadustati samanborið við 2,2 hjá samanburðarhópnum sem fékk virka meðferð. Tíðni blóðþurrðarslags var 0,2% hærri hjá roxadustat hópnum samanborið við virka samanburðarlyfið (0,8% samanborið við 0,6%).

Krampar

Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki voru í skilun komu krampar fyrir hjá 1,1% í roxadustat hópnum (0,6 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) og hjá 0,2% í hópnum sem fékk lyfleysu (0,2 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru í skilun komu krampar fyrir hjá 2,0% í roxadustat hópnum (1,2 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) og hjá 1,6% í hópnum sem fékk lyf sem örvar rauðkornamyndun (0,8 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) (sjá kafla 4.4).

Sýklasótt

Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki voru í skilun kom sýklasótt fyrir hjá 2,1% í roxadustat hópnum (1,3 sjúklingar fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) samanborið við 0,4% í hópnum sem fékk lyfleysu (0,3 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar). Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru í skilun kom sýklasótt fyrir hjá 3,4% í roxadustat hópnum (2,0 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) samanborið við 3,4% í hópnum sem fékk lyf sem örvar rauðkornamyndun (1,8 sjúklingar með tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar) (sjá kafla 4.4).

Húðviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um útbreidda skinnflagningsbólgu, sem telst til svæsinna húðviðbragða (SCARs), og hefur verið sýnt fram á tengsl við meðferð með roxadustati (tíðni ekki þekkt).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Stakir skammtar stærri en meðferðarskammtar af roxadustati, 5 mg/kg (allt að 510 mg) hjá heilbrigðum þátttakendum tengdust skammvinnri aukningu á hjartslætti, aukinni tíðni vægra til miðlungsslæmra verkja í stoðkerfi, höfuðverk, hraðtakti og í sjaldgæfari tilvikum lágum blóðþrýstingi. Engin þessara aukaverkana var alvarleg. Ofskömmtnun roxadustats getur valdið hækkuð blóðrauða upp

fyrir æskileg mörk (10 - 12 g/dl), sem skal bregðast við með því að hætta meðferð eða minnka skammta roxadustats (sjá kafla 4.2) sem og með vandlegu eftirliti og meðferð eftir því sem við á klínískt. Roxadustat og umbrotsefni þess er ekki fjarlægt með blóðskilun svo marktækt geti talist (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðleysislyf, önnur blóðleysislyf, ATC-flokkur: B03XA05.

Verkunarháttur

Roxadustat er hemill á HIF-PH ensím (hypoxia-inducible factor/prolyl hydroxylase inhibitor) (HIF-PHI). Virkni HIF-PH ensíma stýrir magni HIF innan frumu, en það er umritunarþáttur sem stýrir tjáningu gena sem taka þátt í rauðkornamyndun. Virkjun HIF-ferlisins er mikilvæg í aðlögunarviðbrögðum við súrefnisskortir til að auka framleiðslu rauðra blóðkorna. Með afturkræfri hömlun HIF-PH örvar roxadustat samstillta rauðkornamyndandi svörun sem felur í sér aukningu á innlægu magni rauðkornavaka í plasma, stýringu á flutningspróteinum járns og minnkuðu magni hepsidíns (stýriprótein járns sem eykst við bólgu hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm). Það hefur í för með sér bætt aðgengi járns, aukna framleiðslu blóðrauða og aukinn massa rauðkorna.

Lyfhrif

Áhrif á QTc og hjartsláttartíðni

Ítarleg rannsókn á QT-bili hjá heilbrigðum þátttakendum þar sem stakur meðferðarskammtur roxadustats, 2,75 mg/kg og stakur skammtur sem var stærri en meðferðarskammtar, 5 mg/kg (allt að 510 mg) leiddi ekki í ljós lengingu QTc-bils. Í sömu ítarlegu rannsókn á QT-bili kom fram aukin hjartsláttartíðni, leiðrétt fyrir lyfleysu, sem nam allt að 9 til 10 slögum á mínútu 8 til 12 klst. eftir töku 2,75 mg/kg skammts og 15 til 18 slögum á mínútu 6 til 12 klst. eftir töku 5 mg/kg skammts.

Verkun og öryggi

Þróunaráætlun vegna blóðleysis samhliða langvinnum nýrnasjúkdómi

Verkun og öryggi roxadustats var metið í að lágmarki 52 vikur í fasa 3, alþjóðlegri áætlun sem samanstóð af 8 fjölsetra, slembuðum rannsóknum hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm og blóðleysi sem annaðhvort þurftu ekki á skilun að halda (non-dialysis dependent, NDD) eða þurftu á skilun að halda (dialysis-dependent, DD) (sjá töflu 4).

Þrjár NDD rannsóknir hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm á 3.-5. stigi voru tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) og ein var opin rannsókn með samanburði við lyf sem örvar rauðkornamyndun (DOLOMITES, 1517-CL-0610) þar sem darbepóetín alfa var notað sem samanburðarlyf. Í öllum NDD rannsóknunum var lagt mat á verkun og öryggi hjá sjúklingum sem ekki fengu meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun með því að leiðrétta og að því loknu að viðhalda blóðrauða innan markbilsins 10 til 12 g/dl (leiðrétting blóðrauða).

Í fjórum opnum DD rannsóknum með samanburði við lyf sem örvar rauðkornamyndun (samanburðarlyf: epóetín alfa og/eða darbepóetín alfa) hjá sjúklingum sem voru í blóðskilun eða kviðskilun var lagt mat á verkun og öryggi við ólíkar aðstæður:

- Við leiðréttingu blóðrauða (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- Þegar skipt er úr lyfi sem örvar rauðkornamyndun til að viðhalda blóðrauða á markbilinu (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- Eða þar sem þessar tvær aðferðir voru sameinaðar (ROCKIES, D5740C00002).

Sjúklingar í NDD rannsóknunum voru með langvinnan nýrnasjúkdóm á 3. til 5. stigi og voru ekki í skilun. Allir sjúklingar voru að meðaltali með blóðrauðagildi $\leq 10,0$ g/dl nema sjúklingar í DOLOMITES rannsókninni (1517-CL-0610), þar sem blóðrauðagildi máttu að meðaltali vera $\leq 10,5$ g/dl. Gildi ferrítins þurftu að vera ≥ 30 ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) eða ≥ 100 ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Sjúklingar máttu ekki hafa fengið meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun innan 12 vikna áður en slembiröðun fór fram, að undanskildum þeim sem voru í (OLYMPUS, D5740C00001) rannsókninni, þar sem meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun var heimil þar til 6 vikum fyrir slembiröðun.

Sjúklingar í DD rannsóknunum þurftu að vera í skilun: stöðug skilun hjá sjúklingum í PYRENEES rannsókninni (1517-CL-0613), sem var skilgreind sem skilun lengur en í 4 mánuði; eða tilfallandi skilun (ID, incident dialysis) hjá sjúklingum í HIMALAYAS rannsókninni (FGCL-4592-063), sem var skilgreind sem skilun í ≥ 2 vikur en ≤ 4 mánuði. Sjúklingar í SIERRAS (FGCL-4592-064) og ROCKIES rannsóknunum (D5740C00002) voru bæði DD sjúklingar í stöðugri (u.þ.b. 80% til 90%) og tilfallandi (u.þ.b. 10% til 20%) skilun. Ferrítíngildi urðu að vera ≥ 100 ng/ml hjá öllum sjúklingum. Allir sjúklingar þurftu að fá lyf sem örvar rauðkornamyndun í bláæð eða undir húð í a.m.k. 8 vikur áður en slembiröðun fór fram, nema sjúklingarnir í HIMALAYAS rannsókninni (FGCL-4592-063) þar sem sjúklingar sem höfðu fengið einhverja meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun síðustu 12 vikurnar fyrir slembiröðun voru útilokaðir.

Meðferð með roxadustati var í samræmi við skömmtnarfyrirmæli eins og lýst er í kafla 4.2. Í öllum rannsóknunum voru lýðfræðilegar upplýsingar og öll einkenni í upphafi sambærileg hjá roxadustat- og samanburðarhópnum. Miðgildi aldurs við slembiröðun var 55 til 69 ár, 16,6% til 31,1% voru á aldursbilinu 65-74 ára og 6,8% til 35% voru ≥ 75 ára. Hlutfall kvenkyns sjúklinga var á bilinu 40,5% til 60,7%. Algengustu kynþættirnir sem áttu fulltrúa í rannsóknunum voru hvítir, svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna og einstaklingar af asískum uppruna. Algengustu orsakir langvinnis nýrnasjúkdóms voru nýrnasjúkdómar af völdum sykursýki annars vegar og af völdum háþrýstings hins vegar. Miðgildi blóðrauðagilda voru á bilinu 8,60 til 10,78 g/dl. Um 50-60% NDD sjúklinga og 80-90% DD sjúklinga voru með nægar járnbirgðir við upphaf.

Gögn úr sjö fasa 3 rannsóknum með tveimur ólíkum hópum voru sameinuð (þrjár rannsóknir hjá NDD sjúklingum og fjórar rannsóknir hjá DD sjúklingum) (sjá töflu 4).

Þrjár NDD rannsóknir með samanburði við lyfleysu (2.386 sjúklingar sem fengu roxadustat, 1.884 sjúklingar sem fengu lyfleysu) voru með í sameinaða NDD hópnum. Gögn úr fasa 3 DOLOMITES rannsókninni hjá NDD sjúklingum þar sem lyf sem örvar rauðkornamyndun var notað til samanburðar (1517-CL-0610; 323 sjúklingar sem fengu roxadustat og 293 sjúklingar sem fengu darbepóetín alfa) eru ekki teknir með í sameinuðu NDD greiningunni þar sem sú rannsókn er eina opna rannsóknin með virkum samanburði hjá NDD hópnum.

Fjórar DD rannsóknir þar sem lyf sem örvar rauðkornamyndun var notað til samanburðar (2.354 sjúklingar sem fengu roxadustat, 2.360 sjúklingar sem fengu lyf sem örvar rauðkornamyndun [epoetín alfa og/eða darbepóetín alfa]) voru með í sameinaða DD hópnum. Í DD hópnum voru tveir undirhópar stofnaðir til að endurspegla tvenns konar meðferðaraðstæður:

- Sjúklingar í DD hópnum sem voru í skilun lengur en í 2 vikur og skemur en í 4 mánuði voru flokkaðir sem sjúklingar í tilfallandi skilun (ID DD hópur) með hliðsjón af leiðréttingu blóðrauða.
- DD sjúklingar sem voru í skilun eftir að þessi fjögurra mánaða þröskuldur var að baki voru flokkaðir sem sjúklingar sem þörfuðust stöðugar skilunar (stöðugur DD hópur) með hliðsjón af því þegar skipt var úr lyfi sem örvar rauðkornamyndun.

Tafla 4. Yfirlit yfir fasa 3 þróunaráætlun á notkun roxadustats við blóðleysi samhliða langvinnum nýrnasjúkdómi

Rannsóknir hjá NDD sjúklingum				
	Samanburðarrannsóknir með lyfleysu (NDD hópur)			Samanburður með lyfi sem örvar rauðkorna-myndun (darbepóetín alfa)
Aðstæður	Leiðrétting blóðrauða			
Rannsókn	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Slembiröðun (roxadustat/samanburðar-lyf)	594 (391/203)	916 (611/305)	2.760 (1.384/1.376)	616 (323/293)
Rannsóknir hjá DD sjúklingum				
	Samanburðarrannsóknir með lyfi sem örvar rauðkornamyndun (DD hópur) (epóetín alfa eða darbepóetín alfa)			
Aðstæður	Skipt úr lyfi sem örvar rauðkornamyndun		Leiðrétting blóðrauða	Skipt úr lyfi sem örvar rauðkornamyndun og leiðrétting blóðrauða
Rannsókn	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Slembiröðun (roxadustat/samanburðar-lyf)	834 (414/420)	740 (370/370)	1.039 (522/517)	2.101 (1.048/1.053)

DD: sjúklingar sem þarfnast skilunar; NDD: sjúklingar sem ekki þarfnast skilunar.

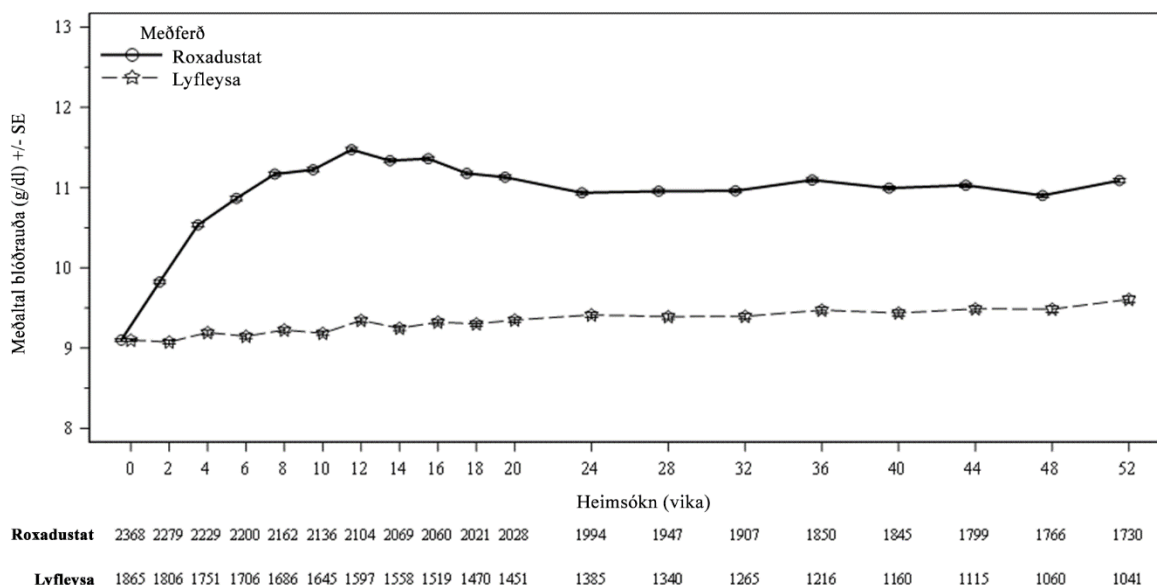
NDD sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm

Niðurstöður verkunar

Framvinda blóðrauða við meðferð

Í klínískum rannsóknum var roxadustat árangursríkt með tilliti til að ná og viðhalda markgildi blóðrauðagilda (10-12 g/dl) hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm og blóðleysi sem voru ekki í skilun (sjá mynd 1).

Mynd 1. Meðalgildi (SE) blóðrauða (g/dl) fram að viku 52 (FAS); NDD hópur (leiðrétting blóðrauða)



FAS: fullt greiningarmengi, NDD: sjúklingar sem ekki þarfnast skilunar, SE: staðalskekkja.

Lykilendapunktur verkunar hvað varðar gildi blóðrauða hjá NDD sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm

Meðal NDD sjúklinga sem þarfnast meðferðar við blóðleysi til leiðréttingar á blóðrauða var hlutfall sjúklinga sem náðu blóðrauðasvörun á fyrstu 24 vikunum hærra í roxadustat hópnum (80,2%) samanborið við lyfleysu (8,7%). Tölfræðilega marktæk hækkun á blóðrauða frá upphafsgildum fram að viku 28 til 36 hjá roxadustat hópnum (1,91 g/dl) samanborið við lyfleysu (0,14 g/dl) og lægri mörk 95% öryggisbils eru hærri en 1. Í NDD rannsóknunum náðist hækkun blóðrauða sem nam a.m.k. 1 g/dl á 4,1 viku (miðgildi) (sjá töflu 5).

Í opnu NDD DOLOMITES (1517-CL-0610) samanburðarrannsókninni með lyfi sem örvar rauðkornamyndun var hlutfall sjúklinga sem náðu blóðrauðasvörun á fyrstu 24 vikunum ekki síðra í roxadustat hópnum (89,5%) samanborið við darbepóetín alfa (78%) (sjá töflu 5).

Tafla 5. Lykilendapunktur verkunar hvað varðar blóðrauða (NDD)

Sjúklingahópur	NDD sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm			
Aðstæður	Leiðrétting blóðrauða		Leiðrétting blóðrauða	
Endapunktur/Breyta	NDD hópur (fullt greiningarmengi)		DOLOMITES (meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun) 1517-CL-0610	
	Roxadustat n = 2.368	Lyfleysa n = 1.865	Roxadustat n = 286	Darbepóétín alfa n = 273
Hlutfall sjúklinga sem náðu blóðrauðasvörun ¹				
Sjúklingar sem náðu svörun, n (%) [95% öryggisbil]	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]
Mismunur hlutfalla [95% öryggisbil]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Líkindahlutfall [95% öryggisbil]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
P-gildi	< 0,0001		Fór ekki fram	
Breyting á blóðrauða frá upphafsgildum (g/dl) ²				
Meðalgildi (staðalfrávik) við upphaf	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Meðalbreyting (staðalfrávik) frá upphafsgildum	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Meðaltal minnstu fervika	1,91	0,14	1,85	1,84
Munur á meðaltali minnstu fervika [95% öryggisbil]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
P-gildi	< 0,0001		0,844	

NDD: sjúklingar sem ekki þarfnast skilunar.

¹Blóðrauðasvörun á fyrstu 24 vikunum.

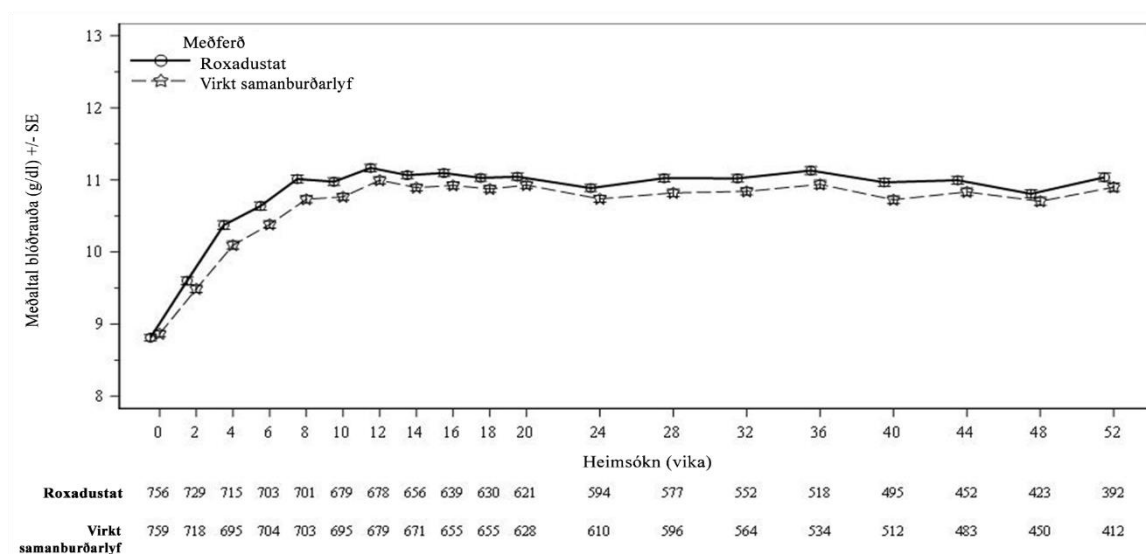
²Breyting frá upphafsgildum blóðrauða á fyrstu 28 til 36 vikunum.

DD sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm

Framvinda blóðrauða við meðferð

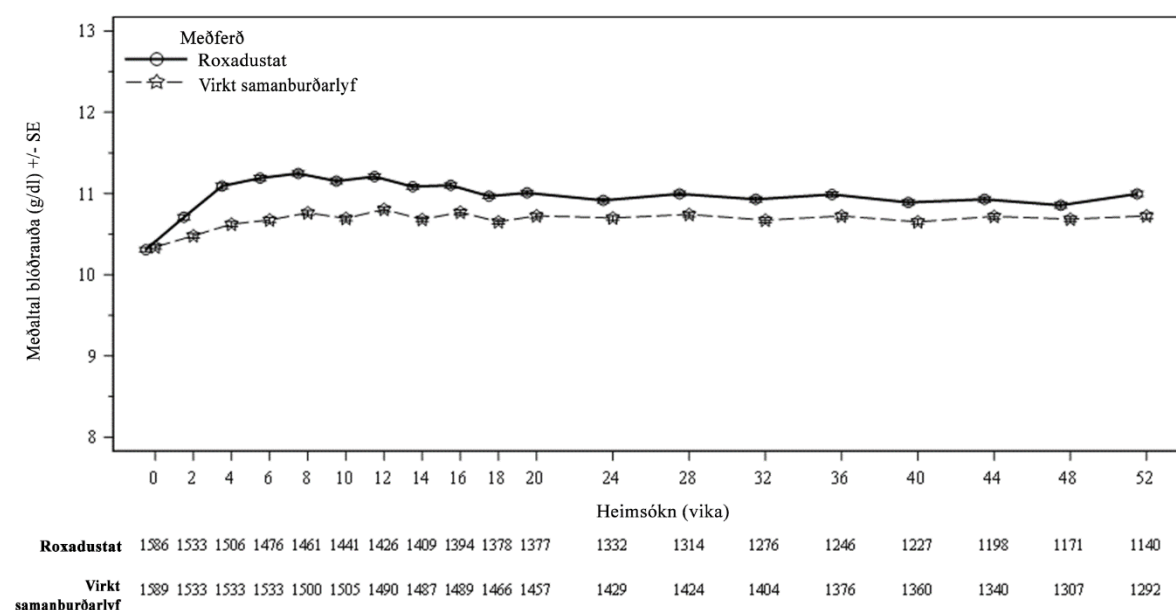
Í klínískum rannsóknum var roxadustat árangursríkt með tilliti til að ná og viðhalda markgildi blóðrauða (10-12 g/dl) hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru í skilun, óháð fyrri meðferð með lyfjum sem örva rauðkornamyndun (sjá myndir 2 og 3).

Mynd 2. Meðalgildi (SE) blóðrauða (g/dl) fram að viku 52 (FAS); undirhópur sjúklinga í tilfallandi skilun (leiðrétting blóðrauða)



DD: sjúklingar sem þarfnast skilunar; FAS: fullt greiningarmengi; SE: staðalskekkja.

Mynd 3. Meðalgildi (SE) blóðrauða (g/dl) fram að viku 52 (FAS); stöðugur DD undirhópur (skipt úr lyfi sem örvar rauðkornamyndun)



DD: sjúklingar sem þarfnast skilunar; FAS: fullt greiningarmengi; SE: staðalskekkja.

Lykilendapunktur verkunar hvað varðar gildi blóðrauða hjá DD sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm.

Meðal DD sjúklinga sem þarfnast meðferðar við blóðleysi til leiðréttingar á blóðrauða og hjá þeim sem skipt var úr lyfi sem örvar rauðkornamyndun hækkaði blóðrauði frá upphafsgildum fram að viku 28 til 36 í roxadustat hópnum. Þessi aukning var sambærileg við þá sem kom fram í hópnum sem fékk lyf sem örvar rauðkornamyndun og hún var yfir fyrirfram skilgreindum jafngildis-mörkum, -0,75 g/dl. Hlutfall sjúklinga sem náðu blóðrauðasvörun á fyrstu 24 vikunum var svipað í roxadustat hópnum og hópnum sem fékk lyf sem örvar rauðkornamyndun (sjá töflu 6).

Tafla 6. Lykilendapunktur verkunar hvað varðar gildi blóðrauða (DD sjúklingar)

Sjúklingahópur	DD sjúklingar			
Aðstæður	Leiðrétting blóðrauða		Skipt úr lyfi sem örvar rauðkornamyndun	
Endapunktur/ breyta	ID DD hópur (fullt greiningarmengi/meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun)		Stöðugur DD hópur (meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun)	
	Roxadustat n = 756	Lyf sem örvar rauðkornamyndun n = 759	Roxadustat n = 1.379	Lyf sem örvar rauðkornamyndun n = 1.417
Breyting á blóðrauða frá upphafsgildum (g/dl)				
Meðalgildi (staðalfrávik) við upphaf	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Meðalbreyting (staðalfrávik) frá upphafsgildum	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Meðaltal minnstu fervika	2,17	1,89	0,58	0,28
Munur á meðaltali minnstu fervika [95% öryggisbil]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
P-gildi	0,0013		< 0,0001	
Hlutfall sjúklinga sem náðu blóðrauðasvörun ^{1, 2}				
Sjúklingar sem náðu svörun, n (%) [95% öryggisbil]	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]
Mismunur hlutfalla [95% öryggisbil]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Líkindahlutfall [95% öryggisbil]	Fór ekki fram		Fór ekki fram	
P-gildi	Fór ekki fram		Fór ekki fram	

DD: sjúklingar sem þarfnast skilunar; ID DD: sjúklingar í tilfallandi skilun.

¹Blóðrauði innan markbilsins 10,0 til 12,0 g/dl á viku 28 til 36 án þess að björgunarmeðferð hafi verið veitt innan 6 vikna fyrir þetta 8 vikna matstímabil og meðan á því stóð.

²Gögn fyrir ID DD hópinn voru aðeins greind fyrir viku 28 til 52.

Björgunarmeðferð, rauðkornagjöf og járn gefið í bláæð

Áhrifum meðferðar með roxadustati á þörf fyrir björgunarmeðferð, rauðkornagjöf og gjöf járn í bláæð er lýst í töflu 7 (NDD sjúklingar) og töflu 8 (DD sjúklingar). Í klínískum rannsóknum dró roxadustat úr magni hepsidíns (gegnir hlutverki við umbrot járn) og ferritíns og jók magn járn í sermi þegar mettnun transferríns var stöðug, sem allt var metið eftir því sem á leið sem vísbendingar um stöðu járn.

LDL-kólesteról

Áhrifum meðferðar með roxadustati á LDL-kólesteról er lýst í töflum 7 og 8. Lækkun var á meðalgildum LDL- og HDL-kólesteróls hjá sjúklingum sem fengu meðferð með roxadustati samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu eða meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun. Áhrif á LDL-kólesteról voru meira áberandi og leiddu til lækkunar á hlutfalli LDL/HDL, þessi áhrif komu í ljós óháð notkun statína.

Tafla 7. Aðrir endapunktur verkunar: þörf fyrir björgunarmeðferð, mánaðarleg járngjöf í bláæð og breyting á LDL-kólesteróli frá upphafsgildum (NDD sjúklingar)

Sjúklingahópur	NDD sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm			
Inngrip	Leiðrétting		Leiðrétting	
Endapunktur/breyta	NDD sjúklingar (fullt greiningarmengi)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadustat n = 2.368	Lyfleysa n = 1.865	Roxadustat n = 322	Darbepóétín alfa n = 292
Fjöldi sjúklinga sem fengu björgunarmeðferð, n (%) ¹	211 (8,9)	580 (31,1)	Fór ekki fram	
Blóðgjöf	118 (5,0)	240 (12,9)		
Járn í bláæð	50 (2,1)	90 (4,8)		
Lyf sem örvar rauðkornamyndun	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Áhættuhlutfall	0,19		Fór ekki fram	
95% öryggisbil	0,16; 0,23			
P-gildi	< 0,0001			
Fjöldi sjúklinga sem fengu járn í bláæð, n (%) ²	Fór ekki fram		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Áhættuhlutfall			0,45	
95% öryggisbil			0,26; 0,78	
P-gildi			0,004	
Breyting frá upphafsgildum LDL-kólesteróls (mmól/l) fram að viku 12 til 28 ³				
Greining með ANCOVA				
Meðaltal minnstu fervika	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95% öryggisbil	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Meðaltalsmunur minnstu fervika (roxadustat-samanburður)	-0,513		-0,403	
95% öryggisbil	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
P-gildi	< 0,0001		< 0,001	

P gildi gefin fyrir hóp NDD sjúklinga eru p-nafngildi.

ANCOVA: samdreifigreining; IR: nýgengihlutfall (fyrir hver 100 sjúklingaár áhættu); NDD: sjúklingar sem ekki eru háðir skilun.

¹Þegar björgunarmeðferð var beitt var hópur NDD sjúklinga greindur allt til viku 52.

²Á viku 1-36.

³Breyting frá upphafsgildum LDL-kólesteróls var eingöngu metin til og með viku 24 í OLYMPUS rannsókninni (D5740C00001).

Tafla 8: Aðrir endapunktur verkunar: þörf fyrir björgunarmeðferð, mánaðarleg járngjöf í bláæð og breyting á LDL-kólesteróli frá upphafsgildum (DD sjúklingar)

Sjúklingahópur	DD sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm			
Inngrip	Leiðrétting		Breyting milli lyfja	
	ID DD hópur (fullt greiningarmengi)		Stöðugur DD hópur (fullt greiningarmengi)	
Endapunktur/ Breyta	Roxadustat n = 756	Lyf sem örvar rauðkornamyndun n = 759	Roxadustat n = 1.586	Lyf sem örvar rauðkornamyndun n = 1.589
Meðaltal mánaðarlegrar gjafar járns í bláæð á vikum 28 - 52 (mg)¹				
N	606	621	1 414	1 486
Meðaltal (staðalfrávik)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Breyting frá upphafsgildum LDL-kólesteróls (mmól/l) fram að viku 12 til 28				
Greining með ANCOVA				
Meðaltal minnstu fervika	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95% öryggisbil	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Meðaltalsmunur minnstu fervika (roxadust-samanburður)	-0,453		-0,373	
95% öryggisbil	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
P-gildi	< 0,0001		< 0,0001	

P-gildi gefin fyrir hóp ID DD sjúklinga og hóp stöðugra DD sjúklinga eru p-nafgildi.

ANCOVA: samdreifigreining; DD: sjúklingar sem þarfnast skilunar; ID DD: sjúklingar í tilfallandi skilun.

¹PYRENEES rannsóknin (1517-CL-0613) stóð yfir til viku 36, og ROCKIES (D5740C0002) stóð yfir frá viku 36 þar til rannsókn lauk.

Í skilunarrannsókninni SIERRAS (FGCL-4592-064) fékk marktækt lægra hlutfall sjúklinga í roxadustat hópnum rauðkornagjöf meðan á meðferð stóð samanborið við EPO-alfa hópinn (12,5% samanborið við 21,1%); tölulækkunin hafði ekki tölfræðilega marktækt vægi í ROCKIES rannsókninni (D5740C00002), (9,8% samanborið við 13,2%).

Niðurstöður sem greint var frá hjá sjúklingum sem ekki voru í skilun

Í DOLOMITES rannsókninni (1517-CL-0610) var sýnt fram á að verkun roxadustats var ekki síðri en verkun darbepöetins með tilliti til SF-36 PF og SF-36 VT.

Niðurstöður sem greint var frá hjá sjúklingum sem voru í skilun

Í PYRENEES rannsókninni (1517-CL-0613), var sýnt fram á að verkun roxadustats var ekki síðri en verkun lyfs sem örvar rauðkornamyndun með tilliti til breytinga SF-36 PF og SF-36 VT frá upphafsgildum að vikum 12 til 28.

Klínískt öryggi

Safngreining sameinaðra, greindra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma

Safngreining greindra alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma úr fasa 3 rannsókninni (MACE; samsetning dauðsfalla af öllum orsökum [ACM], hjartadrep, slag) og MACE+ (samsetning dauðsfalla af öllum orsökum, hjartadrep, slag, og sjúkráhúsvist vegna annaðhvort hvikullar hjartaangar eða hjartabilunar) var gerð hjá 8.984 sjúklingum.

Niðurstöðum fyrir MACE, MACE+ og ACM fyrir gagnasettin þrjú er lýst með því að nota samsett áhættuhlutfall og 95% öryggisbil þess. Gagnasettin þrjú eru:

- Samsett gagnasett fyrir leiðréttingu blóðrauða með samanburði við lyfleysu hjá NDD sjúklingum [tekur til sjúklinga úr rannsóknunum OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) og ALPS (1517-CL-0608); sjá töflu 4]
- Samsett gagnasett fyrir leiðréttingu blóðrauða með samanburði við lyf sem örvar rauðkornamyndun hjá NDD og ID-DD sjúklingum [tekur til sjúklinga úr rannsóknunum DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) og ID-DD sjúklinganna úr rannsóknunum SIERRAS (FGCL-4592-064) og ROCKIES (D5740C00002); sjá töflu 4]
- Samsett gagnasett hjá stöðugum DD sjúklingum þar sem lyf sem örvar rauðkornamyndun var notað til samanburðar og skipt var úr meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun [tekur til sjúklinga úr rannsóknunum PYRENEES (1517-CL-0613) og stöðugra DD sjúklinga úr rannsóknunum ROCKIES (D5740C00002) og SIERRAS (FGCL-4592-064); sjá töflu 4]

MACE, MACE+ og ACM í hópi sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki þurftu skilun til leiðréttingar blóðrauða með samanburði við lyfleysu

Hjá NDD sjúklingum voru í greiningu MACE, MACE+ og ACM meðan á meðferð stóð notuð öll gögn frá upphafi rannsóknarmeðferðar þar til 28 dögum eftir að meðferð lauk. Í greiningum meðan á meðferð stóð var notast við Cox-líkan ásamt IPCW aðferð (inverse probability of censoring weighted) sem miðar að því að leiðrétta gagnvart mismun á eftirfylgnitíma milli roxadustats og lyfleysu, þ.m.t. hvað varðar þekkta orsakabætti aukinnar áhættu og nauðsyn þess að hætta meðferð fyrr en áætlað var, sér í lagi þætti sem ákvarða áætlaðan gaukslíunarhraða (eGFR) og blóðrauða við upphaf og meðan á rannsókninni stóð. Óljóst er hvort einhverjir brenglandi þættir séu til staðar með þessu líkani. Áhættuhlutfall fyrir greiningu meðan á meðferð stendur var 1,26; 1,17 og 1,16 (sjá töflu 9). Í greiningu samkvæmt meðferðaáætlun (intent-to-treat (ITT)) voru notuð öll gögn frá upphafi rannsóknarmeðferðar þar til öryggiseftirfylgni eftir meðferð var lokið. ITT greiningin er höfð með til að sýna ójafnvægi í áhættudreifingu lyfleysu í hag við greiningu meðan á meðferð stendur, en hins vegar sýna ITT greiningar almennt minni áhrif meðferðar með rannsóknarlyfi og ekki er hægt að útiloka þessa skekkju að öllu leyti í þessum ITT greiningum, sérstaklega þar sem neyðarmeðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun var hafin eftir að rannsóknarmeðferð var hætt. Áhættuhlutfall var 1,10; 1,07 og 1,08, í sömu röð, og efri mörk 95% öryggisbils voru 1,27; 1,21 og 1,26, í sömu röð.

Tafla 9. Öryggi og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma hjá NDD sjúklingahópnum til leiðréttingar blóðrauða með samanburði við lyfleysu

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 2.386	Lyfleysa n = 1.884	Roxadustat n = 2.386	Lyfleysa n = 1.884	Roxadustat n = 2.386	Lyfleysa n = 1.884
Meðan á meðferð stendur						
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: dánartíðni af öllum orsökum; ACM er hluti af MACE/MACE+; FAIR: nýgengihlutfall, aðlagð fyrir eftirfylgni (fjöldi sjúklinga með tilvik/100 sjúklingaár); ITT: samkvæmt meðferðaráætlun; MACE: alvarlegt tilvik hjarta- og æðasjúkdóma (dauðsfall, hjartadrep og/eða slag sem ekki leiðir til dauða); MACE+: alvarlegt tilvik hjarta- og æðasjúkdóma, þ.m.t. sjúkrahúsvist vegna annaðhvort hvikullar hjartaangar og/eða hjartabilunar.

MACE, MACE+ og ACM í hópi sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki þurftu á skilun að halda og sem þurftu á tilfallandi skilun að halda, til leiðréttingar blóðrauða með samanburði við lyf sem örvar rauðkornamyndun

Í hópi NDD og ID-DD sjúklinga þar sem leiðrétt þurfti blóðrauða voru eiginleikar í upphafi og tíðni þess að meðferð var hætt sambærileg hjá sameinuðu hópnum sem fengu roxadustat og sameinuðu hópnum sem fengu lyf sem örvar rauðkornamyndun. Greining MACE, MACE+ og ACM við meðferð sýndi fram á áhættuhlutfall sem nam 0,79; 0,78 og 0,78; efri mörk samkvæmt 95% öryggisbili námu 1,02; 0,98 og 1,05, í sömu röð (sjá töflu 10). Greining meðan á meðferð stendur bendir ekki til aukinnar hættu með tilliti til öryggis hvað varðar hjarta- og æðasjúkdóma eða aukinnar hættu á dauðsfalli við notkun roxadustats, samanborið við lyf sem örvar rauðkornamyndun hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm þar sem leiðrétt þurfti blóðrauða.

Tafla 10. Öryggi með tilliti til hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni hjá hópi sjúklinga þar sem leiðrétta þurfti blóðrauða, með samanburði við lyf sem örvar rauðkornamyndun

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n=1.083	Lyf sem örvar rauðkorna- myndun n = 1.059	Roxadustat n = 1.083	Lyf sem örvar rauðkorna- myndun n = 1.059	Roxadustat n = 1.083	Lyf sem örvar rauðkorna- myndun n = 1.059
Meðan á meðferð stendur						
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171(16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
IR	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
Áhættu- hlutfall (95% öryggisbil)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: dánartíðni af öllum orsökum; ACM er hluti af MACE/MACE+; IR: nýgengihlutfall (fjöldi sjúklinga með atvik/100 sjúklingaár); MACE: alvarlegt tilvik hjarta- og æðasjúkdóma (dauðsfall, hjartadrep og/eða slag sem ekki leiðir til dauða); MACE+: alvarlegt tilvik hjarta- og æðasjúkdóma, þ.m.t. sjúkrahúsvist vegna annaðhvort hvikullar hjartaangar og/eða hjartabilunar.

MACE, MACE+ og ACM í hópi stöðugra sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm sem þurftu á skilun að halda, þar sem lyf sem örvar rauðkornamyndun var notað til samanburðar og skipt var úr meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun

Hjá stöðugum DD sjúklingum sem voru að skipta úr lyfi sem örvar rauðkornamyndun sýndi greining MACE, MACE+ og ACM við meðferð fram á áhættuhlutfall sem nam 1,18; 1,03 og 1,23; efri mörk samkvæmt 95% öryggisbilinu námu 1,38; 1,19 og 1,49, í sömu röð (sjá töflu 11). Túlka skal niðurstöðurnar í töflu 11 með varúð þar sem sjúklingar sem fengu roxadustat skiptu úr lyfi sem örvar rauðkornamyndun í upphafi rannsóknarinnar og áhrif eðlislægrar áhættu þess að skipta yfir í hvers konar nýja meðferð samanborið við það að vera áfram á meðferð með blóðrauða í jafnvægi kann að hafa áhrif á þær niðurstöður sem fram komu, og því er ekki hægt að sýna fram á samanburð á mati á áhrifum meðferðar með öyggiandi hætti.

Tafla 11. Öryggi með tilliti til hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni í hópi stöðugra DD sjúklinga þar sem lyf sem örvar rauðkornamyndun var notað til samanburðar og skipt var úr meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun

	Roxadustat n = 1.594	Lyf sem örvar rauðkorna- myndun n = 1.594	Roxadustat n = 1.594	Lyf sem örvar rauðkorna- myndun n = 1.594	Roxadustat n = 1.594	Lyf sem örvar rauðkorna- myndun n = 1.594
Meðan á meðferð stendur						
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
IR	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
Áhættu- hlutfall (95% öryggisbil)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: dánartíðni af öllum orsökum; ACM er hluti af MACE/MACE+; IR: nýgengihlutfall (fjöldi sjúklinga með atvik/100 sjúklingaár); MACE: alvarlegt tilvik hjarta- og æðasjúkdóma (dauðsfall, hjartadrep og/eða slag sem ekki leiðir til dauða); MACE+: alvarlegt tilvik hjarta- og æðasjúkdóma, þ.m.t. sjúkrahúsvist vegna annaðhvort hvikullar hjartaangar og/eða hjartabilunar.

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning fyrir roxadustati í plasma (flatarmál undir þéttiferli lyfs í plasma yfir tíma [AUC] og hámarks plasmabéttni [C_{max}]) er í réttu hlutfalli við stærð skammta sem gefnir eru innan ráðlagðs skammtabils. Þegar skammtar eru gefnir þrisvar í viku næst plasmabéttni í jafnvægi fyrir roxadustat innan einnar viku (3 skammtar) með lágmarksuppsöfnun. Lyfjahvörf roxadustats breytast ekki með tíma.

Frásög

Hámarks plasmabéttni (C_{max}) næst yfirleitt 2 klukkustundum eftir töku á fastandi maga. Taka roxadustats með mat dró um 25% úr C_{max} en breytti ekki AUC samanborið við töku á fastandi maga. Því má taka roxadustat með mat eða án (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Roxadustat er að verulegu leyti bundið plasmapróteinum (um 99%) hjá mönnum, aðallega albúmini. Blóð-plasma hlutfall roxadustats er 0,6. Dreifingarrúmmál við jafnvægi er 24 lítrar.

Umbrot

Byggt á *in vitro* gögnum er roxadustat hvarfefni CYP2C8 og UGT1A9 ensíma, og einnig BCRP, OATP1B1, OAT1 og OAT3. Roxadustat er ekki hvarfefni OATP1B3 eða P-gp. Roxadustat umbrottnar fyrst og fremst í hýdroxý-roxadustat og roxadustat-*O*-glúkúróníð. Óbreytt roxadustat var helsti efnisþátturinn í plasma hjá mönnum; ekkert greinanlegt umbrotsefni í plasma hjá mönnum var meira en 10% af heildarútsetningu lyfjatengdra efna og ekki varð vart við umbrotsefni sértæk fyrir menn.

Brotthvarf

Virkur helmingunartími ($t_{1/2}$) roxadustats er að meðaltali um 15 klukkustundir hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm.

Heildarúthreinsun roxadustats úr líkamanum (CL/F) er 1,1 l/klst. hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki voru í skilun og 1,4 l/klst. hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru í skilun. Roxadustat og umbrotsefni þess eru ekki fjarlægð með blóðskilun svo marktækt geti talist.

Þegar heilbrigðir einstaklingar tóku geislamerkt roxadustat greindist að meðaltali 96% geislavirka efnisins (50% með hægðum, 46% í þvagi). U.þ.b. 28% af þeim skammti sem skildist út með hægðum var óbreytt roxadustat. Minna en 2% af skammtinum greindist í þvagi sem óbreytt roxadustat.

Sérstakir sjúklingahópar

Áhrif aldurs, kyns, líkamsþyngdar og kynþáttar

Ekki varð vart við mun sem skiptir máli klínískt á lyfjahvörfum roxadustats með tilliti til aldurs (≥ 18), kyns, kynþáttar, líkamsþyngdar, nýrnastarfsemi (eGFR) eða stöðu skilunar hjá fullorðnum sjúklingum með blóðleysi vegna langvinnis nýrnasjúkdóms.

Blóðskilun

Hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem þurftu skilun varð ekki vart við mun á gildum lyfjahvarfabreyta þegar roxadustat var gefið 2 klukkustundum fyrir eða 1 klukkustund eftir blóðskilun. Skilun gegnir óverulegu hlutverki í heildarúthreinsun roxadustats.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir töku staks 100 mg skammts af roxadustati var meðalgildi AUC fyrir roxadustat 23% hærra og meðalgildi C_{max} var 16% lægra hjá þátttakendum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) og eðlilega nýrnastarfsemi samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrar- og nýrnastarfsemi. Hjá þátttakendum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur

B) og eðlilega nýrnastarfsemi kom fram hækkun á AUC_{inf} fyrir óbundið roxadustat (+70%) samanborið við heilbrigða þátttakendur. Lyfjahlvörf roxadustats hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Milliverkanir við önnur lyf

Byggt á *in vitro* gögnum hamla roxadustat CYP2C8, BCRP, OATP1B1 og OAT3 (sjá kafla 4.5). Engin áhrif sást á lyfjahlvörf rosíglitazons (í meðallagi næmt CYP2C8 hvarfefni) þegar það var gefið samhliða roxadustati. Roxadustat er mögulega hemill UGT1A1 í þörmum en ekki í lifur, og virðist hvorki hamla öðrum CYP ensímum eða flutningspróteinum, né örva CYP ensím við klínískt marktæka þéttni. Lyfjakol eða ómeprasól til inntöku hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf roxadustats. Clópídógrél hefur engin áhrif á útsetningu fyrir roxadustati hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturvekunum við endurtekna skammta

Í 26 vikna rannsókn með endurtekinni gjöf með hléum hjá Sprague-Dawley eða Fisher-rottum olli roxadustat vefjameinafræðilegum áhrifum við u.þ.b. 4 til 6-falt heildar AUC við hæstu ráðlögðu skammta hjá mönnum (MRHD), þ.m.t. sjúkdómum í ósæðaloku og gáttar- og slegilslokum. Þessi áhrif komu fram hjá dýrum sem voru enn á lífi þegar rannsókn lauk sem og hjá dauðvona dýrum sem lógað var snemma. Ennfremur gengu þessi áhrif ekki alveg til baka þar sem þeirra varð einnig vart hjá dýrum í lok 30 daga batatímabilsins.

Ýkt lyfjafræðileg áhrif sem hafa í för með sér óhóflega rauðkornamyndun hefur orðið vart í rannsóknum á eiturvekunum við endurtekna skammta hjá heilbrigðum dýrum.

Vart varð við blóðfræðilegar breytingar eins og fækkun blóðflagna í blóðrás og lengdan virkjaðan thromboplastíntíma og próthrombíníma hjá rottum við gildi sem námu u.þ.b. 2-földu heildar AUC sem sjá má við MRHD. Blóðsegar komu fram í beinmerg (við altæka útsetningu hjá rottum sem var u.þ.b. 7-föld heildar AUC við MRHD), nýrum (við altæka útsetningu hjá rottum sem var u.þ.b. 5 til 6-föld heildar AUC við MRHD), lungum (við altæka útsetningu hjá rottum sem var u.þ.b. 8-föld heildar AUC við MRHD og við altæka útsetningu hjá cynomolgusöpum sem var u.þ.b. 2-föld heildar AUC við MRHD) og hjarta (við altæka útsetningu hjá rottum sem var u.þ.b. 4 til 6-föld heildar AUC við MRHD).

Öryggi með tilliti til heila

Í 26 vikna rannsókninni með endurtekinni gjöf með hléum hjá Sprague-Dawley rottum varð vart við heiladrep og tróðfrumnafjölgun í vefjasýni úr einu dýri, við útsetningu sem var u.þ.b. 6-föld heildar AUC við MRHD. Hjá Fisher-rottum sem var gefið lyfið í jafn langan tíma varð vart við drep í heila/dreka hjá fjórum dýrum við útsetningu sem var u.þ.b. 3-5-föld heildar AUC við MRHD.

Þessar niðurstöður sást ekki hjá cynomolgusöpum sem fengu roxadustat með hléum í 22 eða 52 vikur við altæka útsetningu sem var allt að 2-föld heildar AUC við MRHD.

Krabbameinsvaldandi- og stökkbreytandi áhrif

Roxadustat var neikvætt í *in vitro* Ames-prófi á stökkbreytandi, í *in vitro* prófi á litningabreytingum í eitilfrumum úr útæðablóði manna og í *in vivo* smákjarnaprófi hjá músum við útsetningu sem var 40-föld samanborið við MRHD.

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum sem gerðar voru á músum og rottum var dýrunum gefið roxadustat í samræmi við klíníska skammtaáætlun þrisvar í viku. Vegna hraðrar úthreinsunar roxadustats hjá nagdýrum var altæk útsetning ekki samfelld allan tímann sem lyfið var gefið. Því er mögulegt að krabbameinsvaldandi áhrif utan markgilda hafi verið vanmetin.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum varð vart við marktækt aukna tíðni krabbameins í berkjum og lungnablöðrum í hópnum sem fengu litla og stóra skammta (við útsetningu sem var u.þ.b. sú sama annars vegar og u.þ.b. 3-föld heildar AUC við MRHD hins vegar). Vart varð við marktæka aukningu á trefjasarkmeini í húðbeði hjá kvendýrum í hópnum sem fékk stóra skammta (altæk útsetning u.þ.b. 3-föld heildar AUC við MRHD).

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum varð vart við marktækt aukna tíðni kirtilæxla í mjólkurkirtlum við miðlungsskammta (altæk útsetning lægri en heildar AUC við MRHD). Þess ber þó að geta að þessar niðurstöður voru ekki skammtaháðar og tíðni þessarar tegundar æxlis var lægri við stærstu skammta sem voru prófaðir (altæk útsetningu u.þ.b. 2-föld heildar AUC við MRHD) og töldust því ekki eiga við þegar rannsóknin var birt.

Í klínískum rannsóknum varð ekki vart við svipaðar niðurstöður og fram komu í rannsóknunum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum.

Eituráhrif á æxlun og þroska

Roxadustat hafði engin áhrif á mökun eða frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum sem fengu lyfið við útsetningu sem var u.þ.b. 4-föld útsetning hjá mönnum við MRHD. Hvað varðar gildi fyrir engin merkjanleg skaðleg áhrif hjá karlkyns rottum kom hins vegar fram lækun á þyngd eistalyppa og sáðblaðra (með vökva) án áhrifa á frjósemi karlkyns dýra. Mörk um engin merkjanleg áhrif með tilliti til hvers konar niðurstaðna varðandi æxlunarkerfi karlkyns dýra var við útsetningu sem var 1,6-föld útsetning við MRHD. Við þessa skammtastærð kom fram aukinn fjöldi fósturvísa sem ekki voru lífvænlegir og fósturmissir eftir hreiðrun hjá kvenkyns rottum samanborið við dýr í viðmiðunarhópum.

Niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum á æxlun og þroska hjá rottum og kanínum hafa sýnt fram á minnkaða meðalþyngd unga fyrir eða eftir got, aukna þyngd fylgju, fósturlát og ungadauða.

Hjá Sprague-Dawley rottum með fangi sem gefið var roxadustat daglega frá hreiðrun þar til gómurinn lokast (meðgöngudagar 7 – 17) kom minnkuð líkamsþyngd fósturs fram og auknar breytingar á beinagrind við útsetningu sem var u.þ.b. 6-föld heildar AUC við MRHD. Roxadustat hafði engin áhrif á lífvænleika föstra eftir hreiðrun.

Nýsjálenskum kanínum með fangi var gefið roxadustat daglega frá meðgöngudegi 7 til og með meðgöngudags 19 og keisaraskurður var gerður á meðgöngudegi 29. Við gjöf roxadustats við útsetningu sem var u.þ.b. 3-föld heildar AUC við MRHD kom ekkert athugavert fram hvað varðar fósturvísa og fóstur. Þó varð fósturmissir hjá einni kanínu við útsetningu sem var u.þ.b. jöfn heildar AUC við MRHD og hjá 2 kanínum varð fósturlát við útsetningu sem var u.þ.b. 3-föld heildar AUC við MRHD. Þær kanínur sem létu föstrum voru magrar á hold.

Í rannsókn á burðarmálsþroska og þroska eftir fæðingu sem gerð var á Sprague-Dawley rottum var rottum með fangi gefið roxadustat daglega frá meðgöngudegi 7 til mjólkurskeiðsdags 20. Meðan á mjólkurskeiðinu stóð var há dánartíðni hjá ungum þeirra rotta sem gefið var roxadustat við útsetningu sem var u.þ.b. 2-föld heildar C_{max} við MRHD áður en þeir vöndust af spena og ungunum var lógað þegar þeir vöndust af spena. Ungar frá rottum sem gefið var roxadustat í skömmum sem leiddu til útsetningar sem var u.þ.b. 3-föld útsetning hjá mönnum við MRHD lifðu marktækt sjaldnar í 21 dag eftir got (mjólkurmyndunarstuðull) samanborið við unga úr viðmiðunargotum.

Í rannsókn þar sem ungum var víxlað voru sýnilegustu áhrifin á lífvænleika rottuunga hjá þeim ungum sem eingöngu voru útsettir fyrir roxadustati eftir got, og lífvænleiki unga sem útsettir voru fyrir roxadustati fram að goti var minni en hjá ungum sem ekki voru útsettir.

Í rannsókninni þar sem ungum var víxlað og ungar rotta sem ekki voru útsettar voru látnir vera hjá kvendýrum sem fengu roxadustat (jafngildur skammtur fyrir menn um það bil tvöfaldur MRHD) benti roxadustat í plasma unganna til þess að lyfið hefði borist í ungana gegnum mjólkina. Roxadustat fannst í mjólk úr þessum kvendýrum. Lifunarhlutfall var lægra meðal unganna sem fengu mjólk sem innihélt roxadustat (85,1%) samanborið við unga sem var víxlað frá kvendýrum sem ekki fengu lyfið til kvendýra sem ekki fengu lyfið (98,5% lifunarhlutfall). Meðallíkamsþyngd unga sem lifðu og útsettir

voru fyrir roxadustati á mjólkurskeiði var einnig lægri en hjá ungum úr viðmiðunarhópum (engin útsetning í legi – engin útsetning með mjólk).

Öryggi með tilliti til hjarta og æða

Lyfjafræðileg rannsókn á öryggi fyrir hjarta og æðakerfi sýndi fram á aukna hjartsláttartíðni hjá öpum í kjölfar gjafar á stökum 100 mg/kg skammti roxadustats. Engin áhrif sáust á hERG-prófi eða á hjartalínuriti. Viðbótarrannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi hjá rottum hafa sýnt að roxadustat dregur úr heildarviðnámi í útæðakerfi og þeirri lækkun fylgir svörun þar sem hjartsláttartíðni eykst. Þetta kemur fram við útsetningu sem er u.þ.b. sexföld sú útsetning sem sjá má við MRHD.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi (E460 (i))
Natríumkroskarmellósi (E468)
Póvidón (E1201)
Magnesiumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól) (E1203)
Talkúm (E553b)
Makrógól (E1521)
Allúrarautt AC (E129)
Títantvíoxíð (E171)
Lesítín (soja) (E322)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/ál rifgataðar stakskammtaþynnur í öskju.

Pakkningastærðir

12 x 1 filmuhúðaðar töflur
36 x 1 filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

12 x 1 filmuhúðaðar töflur

EU/1/21/1574/001 – 005

36 x 1 filmuhúðaðar töflur

EU/1/21/1574/006 – 010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. ágúst 2021
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Evrenzo 20 mg filmhúðaðar töflur
roxadustat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 20 mg roxadustat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, snefil af sojalesitíni og allúrarautt AC (E129). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

12x1 filmhúðaðar töflur
36x1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki tryggja, brjóta eða mylja töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1574/001 12 filmhúðaðar töflur
EU/1/21/1574/006 36 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

evrenzo 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Evrenzo 20 mg töflur
roxadustat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Evrenzo 50 mg filmhúðaðar töflur
roxadustat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 50 mg roxadustat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, snefil af sojalesitíni og allúrarautt AC (E129). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

12x1 filmhúðaðar töflur
36x1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki tryggja, brjóta eða mylja töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1574/002 12 filmhúðaðar töflur
EU/1/21/1574/007 36 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

evrenzo 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Evrenzo 50 mg töflur
roxadustat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Evrenzo 70 mg filmhúðaðar töflur
roxadustat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 70 mg roxadustat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, snefil af sojalesitíni og allúrarautt AC (E129). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

12x1 filmhúðaðar töflur
36x1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki tryggja, brjóta eða mylja töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1574/003 12 filmhúðaðar töflur
EU/1/21/1574/008 36 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

evrenzo 70 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Evrenzo 70 mg töflur
roxadustat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Evrenzo 100 mg filmhúðaðar töflur
roxadustat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg roxadustat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, snefil af sojalesitíni og allúrarautt AC (E129). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

12x1 filmhúðaðar töflur
36x1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki tryggja, brjóta eða mylja töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1574/004 12 filmhúðaðar töflur
EU/1/21/1574/009 36 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

evrenzo 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Evrenzo 100 mg töflur
roxadustat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Evrenzo 150 mg filmhúðaðar töflur
roxadustat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 150 mg roxadustat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, snefil af sojalesitíni og allúrarautt AC (E129). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

12x1 filmhúðaðar töflur
36x1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki tryggja, brjóta eða mylja töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1574/005 12 filmhúðaðar töflur
EU/1/21/1574/010 36 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

evrenzo 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Evrenzo 150 mg töflur
roxadustat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Evrenzo 20 mg filmuhúðaðar töflur
Evrenzo 50 mg filmuhúðaðar töflur
Evrenzo 70 mg filmuhúðaðar töflur
Evrenzo 100 mg filmuhúðaðar töflur
Evrenzo 150 mg filmuhúðaðar töflur
roxadustat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Evrenzo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Evrenzo
3. Hvernig nota á Evrenzo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Evrenzo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Evrenzo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Evrenzo

Evrenzo eykur fjölda rauðra blóðkorna og blóðrauðagildi í blóði. Lyfið inniheldur virka efnið roxadustat.

Við hverju Evrenzo er notað

Evrenzo er notað til meðferðar hjá fullorðnum með blóðleysi með einkennum, sem verður hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Blóðleysi þýðir að of lítið er af rauðum blóðkornum og blóðrauðagildi eru of lág. Af þeim sökum er ekki víst að líkaminn fái nægt súrefni. Blóðleysi getur valdið einkennum á borð við þreytu, slappleika eða mæði.

Verkun Evrenzo

Roxadustat eykur magn HIF, en það er efni í líkamanum sem eykur framleiðslu rauðra blóðkorna þegar súrefnisgildi er lágt. Með því að auka magn HIF eykur lyfið framleiðslu rauðra blóðkorna og hækkar gildi blóðrauða (próteinið sem flytur súrefni í rauðum blóðkornum). Þetta eykur súrefni í líkamanum og kann að draga úr einkennum blóðleysis.

2. Áður en byrjað er að nota Evrenzo

Ekki má nota Evrenzo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja.

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir roxadustati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð og gengin meira en 6 mánuði (einnig er betra að forðast notkun þessa lyfs á fyrstu 6 mánuðum meðgöngu, sjá kaflann um meðgöngu).
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Evrenzo er notað:

- ef þú ert með flogaveiki eða hefur einhvern tíma fengið krampa eða flog.
- ef þú ert með einkenni um sýkingu, til dæmis hita, svitamyndun eða hroll, særindi í hálsi, nefrennsli, mæði, máttleysi, rugl, hósta, uppköst, niðurgang eða magaverk, sviðatilfinningu við þvaglát, rauða eða auma húð eða sár á líkamanum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Langvinnur nýrnasjúkdómur og blóðleysi geta aukið hættu á tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma og dauða.

Mikilvægt er að meðhöndla blóðleysi. Læknirinn fylgist með blóðrauðagildum og fer yfir meðferðaráætlunina þar sem meðferð við blóðleysi og það að skipta um meðferð við blóðleysi getur einnig haft neikvæð áhrif á heilbrigði hjarta og æða.

Leitaðu strax ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi:

- ef þú færð blóðtappa:
 1. í bláæðum fótleggja (segamyndun í djúpum bláæðum), en merki um það geta verið sársauki og/eða bólga í fótleggjum, krampi eða hitatilfinning í viðkomandi fótlegg;
 2. í lungu (lungnablóðrek), en merki um það getur verið skyndileg mæði, brjóstverkur (yfirleitt sársaukafyllri þegar andað er), kvíðatilfinning, sundl, svimi eða yfirlið, hraður hjartsláttur, hósti (stundum með blóði);
 3. í æð eða æðasamveitu þar sem aðgengi fyrir blóðskilun er til staðar (segamyndun í æð þar sem aðgengi er til staðar) sem kemur í veg fyrir að hægt sé að nota æðina eða æðasamveituna; merki um þetta geta verið bólga, roði, harðari eða þykkari húð í kringum æðasamveituna eða æðina, blóð eða vökvi seytla úr æðasamveitunni eða æðinni, enginn titringur finnst yfir æðasamveitunni eða æðinni;
- ef þú færð krampa (krampa eða flog) eða vísbendingar eru um að þú gætir fengið krampa. Slíkar vísbendingar kunna að vera höfuðverkur, pirringur, ótti, rugl eða óvenjulegar tilfinningar;
- ef þú ert með einkenni um sýkingu, til dæmis hita, svitamyndun eða hroll, særindi í hálsi, nefrennsli, mæði, máttleysi eða yfirliðstilfinningu, rugl, hósta, uppköst, niðurgang eða magaverk, sviðatilfinningu við þvaglát, rauða eða viðkvæma húð eða sár á líkamanum;
- ef þú færð merki og einkenni um slag (heilablóðfall), þ.m.t. skyndilegan slappleika eða dofa í andliti, handlegg eða fótlegg, einkum í öðrum helmingi líkamans, skyndilega ringlun eða erfðleika við tal eða skilning, skyndilega sjóntruflun í öðru eða báðum augum, svæsinn höfuðverk, meðvitundarleysi eða yfirlið, flog, skerta samhæfingargetu eða jafnvægissskort.

Misnotkun getur leitt til fjölgunar blóðkorna og þar af leiðandi þykkunar á blóði. Það getur haft í för með sér lífshættulegar afleiðingar fyrir hjarta eða æðar.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára Evrenzo þar sem ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um notkun þess hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Evrenzo

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Evrenzo getur haft áhrif á verkun þessara lyfja, eða þá að þessi lyf geta haft áhrif á verkun Evrenzo.

Sérstaklega skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhver eftirfarandi lyfja eru eða hafa verið notuð:

- lyf til að lækka fosfatgildi í blóði (nefnd fosfatbindandi lyf) eða önnur lyf eða bætiefni sem innihalda kalsíum, járn, magnesíum eða ál (nefnd fleirgildar katjónir), svo sem sevelamerkarbónat eða kalsíumasetat. Þú verður að taka Evrenzo í fyrsta lagi 1 klukkustund eftir að hafa tekið þessi lyf eða bætiefni. Annars frásogast roxadustat ekki almennilega í líkamanum.
- lyf til meðferðar við þvagsýrugigt sem kallast próbenesíð.
- lyf til að lækka kólesteról t.d. simvastatín, atorvastatín eða rósúvastatín (einnig nefnd statín), eða gemfibrózíl.
- önnur lyf sem eru notuð við blóðleysi, eins og lyf sem örva rauðkornamyndun (ESA-lyf).

Ef þú tekur vanalega eitthvert þessara lyfja kann lækinn að breyta því og ávísar þér öðru lyfi þegar þú færð meðferð með Evrenzo.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni.

Evrenzo getur skaðað ófætt barn þitt. Ekki er mælt með notkun Evrenzo á fyrstu 6 mánuðum meðgöngu og ekki má taka það á síðustu 3 mánuðum meðgöngu. Konur sem taka Evrenzo sem geta orðið barnshafandi verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Evrenzo stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammtinn af Evrenzo. Ef þú notar hormónagetnaðarvörn þarftu einnig að nota sæðishindrandi getnaðarvörn eins og smökk eða hettu.

Ekki hafa barn á brjósti ef þú ert á meðferð með Evrenzo. Ekki er vitað hvort Evrenzo berist í brjóstamjólki og geti skaðað barnið.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf gæti haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Krampar geta komið fram sem aukaverkun (sjá kafla 4).

Evrenzo inniheldur laktósa, sojalesitín og allúrarautt AC

Evrenzo inniheldur sykur (laktósa), snefil af jarðhnetum og soja (sojalesitín) og azólitarefni (allúrarautt AC). Ef lækinn hefur staðfest að þú hafir óþol fyrir sykrum eða að þú hafir ofnæmi fyrir hnetum, soja eða azólitarefnum skaltu hafa samband við hann áður en lyfið er tekið.

3. Hvernig nota á Evrenzo

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Lækinn segir þér hvaða skammt af Evrenzo þú átt að nota.

Lækinn fylgist reglulega með blóðrauðagildum og eykur eða minnkar skammtinn með hliðsjón af þeim.

Evrenzo er ætlað til inntöku í töfluformi.

Inntaka Evrenzo

- Taktu Evrenzo skammt þrisvar í viku nema lækinn hafi gefið fyrirmæli um annað.
- Aldrei má taka Evrenzo tvo daga í röð.
- Taktu Evrenzo á sömu þremur vikudögum í hverri viku.
- Evrenzo má taka með mat eða á milli máltíða.
- Töflurnar á að gleypa heilar.
- Ekki tyggja, brjóta eða mylja töflurnar.

Taktu Evrenzo í fyrsta lagi 1 klukkustund eftir að þú hefur tekið lyf sem lækka fosfatgildi í blóði (nefnd fosfatbindandi lyf) eða önnur lyf eða bætiefni sem innihalda kalsíum, járn, magnesíum eða ál (nefnd fleirgildar katjónir).

Skammtaáætlun

Skammtaáætlun með þremur skömmtum í viku

Evrenzo er í þynnupakkningu sem inniheldur lyf fyrir töku í fjórar vikur (12 töflur), sem skipt er í 4 raðir. Hver röð inniheldur vikuskammt af lyfinu (3 töflur). Gakktu úr skugga um að þú takir töflur úr sömu röð í sömu viku.

Skammturinn getur verið á bilinu 20 mg þrisvar í viku upp að hámarksskammtinum 400 mg þrisvar í viku.

Mismunandi skammtatíðni

Í undantekningartilvikum (eftir blóðrauðagildum þínum) getur læknirinn ákveðið að minnka skammtinn af Evrenzo í 20 mg tvisvar í viku eða einu sinni í viku. Í slíkum tilvikum útskýrir læknirinn hvaða dag eða daga vikunnar þú þarft að taka skammtinn.

Fleiri en 1 tafla nauðsynleg fyrir skammt

Í flestum tilvikum er 1 þynnupakkning notuð í hverjum mánuði. Ef skammturinn þinn er þess eðlis að þú þarft að taka töflur úr fleiri en einni þynnupakkningu, þarftu að taka töflur úr hverri þynnupakkningu í hvert sinn sem þú tekur lyfið. Læknirinn útskýrir fyrir þér hvenær og hve margar töflur þú átt að taka.

Læknirinn fylgist með blóðrauðagildum hjá þér og stöðvar meðferðina hugsanlega tímabundið ef blóðrauðagildin hækka of mikið. Ekki hefja meðferðina á ný fyrr en læknirinn segir þér að gera það. Læknirinn segir þér hvaða skammt af Evrenzo þú átt að nota og hvenær þú mátt byrja að taka lyfið aftur.

Ef tekinn er stærri skammtur af Evrenzo en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri töflur eða stærri skammtur en mælt er fyrir um skal strax hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Evrenzo

- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.
- Ef meira en 24 klukkustundir (1 sólarhringur) eru þar til þú átt að taka næsta skammt skaltu taka skammtinn sem gleymdist um leið og hægt er og taka svo næsta skammt á næsta degi skammtaáætlunar.
- Ef minna en 24 klukkustundir (1 sólarhringur) eru þar til þú átt að taka næsta skammt: slepptu skammtinum sem gleymdist og taktu næsta skammt samkvæmt skammtaáætluninni.

Ef hætt er að nota Evrenzo

Ekki hætta að taka lyfið nema læknirinn gefi fyrirmæli um slíkt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar hugsanlegar aukaverkanir gætu reynst alvarlegar. Hafðu strax samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:

- blóðtappi í bláæðum fótleggja (segamyndun í djúpum bláæðum) (algengar, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- blóðtappi í lungum (lungnasegarek) (sjaldgæfar, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

- blóðtappi í æð eða æðasamveitu fyrir blóðskilun (segamyndun í æð þar sem aðgengi er til staðar) sem veldur því að aðgangur að æðinni lokast eða hættir að virka ef notaður er fistill eða ígræðsla (mjög algengar, geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- heilablóðfall (sjaldgæfar, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð) (algengar, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) sem getur lýst sér sem óútskýrðir marblettir eða útbrot sem eru litlir rauðir blettir sem koma fram á húðinni (kallað depilblæðingar), langvarandi blæðing úr sárum, blæðing úr tannholdi eða nefi, blóð í þvagi eða hægðum, blæðing í augnhvítu.
- krampar og vísbendingar um krampa (algengar, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- sýklasótt sem er alvarleg eða í mjög sjaldgæfum tilfellum lífshættuleg (algengar, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- roði í húð og húðflögnun á stórum svæðum líkamans, sem hugsanlega klæjar eða verkjar í (útbreidd skinnflagningsbólga) (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukið magn kalíums
- hækkaður blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- ógleði
- niðurgangur
- bólga vegna vökvæðunar í útlimum (bjúgur á útlimum)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- höfuðverkur
- uppköst
- hægðatregða
- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- gallrauðaaukning í blóði

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- minnkuð starfsemi skjaldkirtils
- hækkaður kopar í blóði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Evrenzo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þýnnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Evrenzo inniheldur

Evrenzo 20 mg:

- Virka innihaldsefnið er roxadustat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af roxadustati.

Evrenzo 50 mg:

- Virka innihaldsefnið er roxadustat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af roxadustati.

Evrenzo 70 mg:

- Virka innihaldsefnið er roxadustat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 70 mg af roxadustati.

Evrenzo 100 mg:

- Virka innihaldsefnið er roxadustat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af roxadustati.

Evrenzo 150 mg:

- Virka innihaldsefnið er roxadustat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af roxadustati.

Önnur innihaldsefni eru:

- töflukjarni: laktósaæinhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460), natríumkroskarmellósi (E468), póvídon (E1201), magnesíumsterat (E470b).
- filmuhúð: pólývínýlalkóhól (E1203), talkúm (E553b), makrógól (E1521), allúrarautt AC (E129), títantvíoxíð (E171), lesítín (soja) (E322).

Sjá kafla 2: „Evrenzo inniheldur laktósa, sojalesítín og allúrarautt AC“.

Lýsing á útliti Evrenzo og pakkningastærðir

Evrenzo 20 mg eru rauðar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, merktar með „20“ á annarri hliðinni.

Evrenzo 50 mg eru rauðar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, merktar með „50“ á annarri hliðinni.

Evrenzo 70 mg eru rauðar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur, merktar með „70“ á annarri hliðinni.

Evrenzo 100 mg eru rauðar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, merktar með „100“ á annarri hliðinni.

Evrenzo 150 mg eru rauðar, möndlulaga, filmuhúðaðar töflur, merktar með „150“ á annarri hliðinni.

Evrenzo fæst í PVC/ál rifgötuðum stakskammtapynnum í pakkningum sem innihalda 12 x 1 filmuhúðaðar töflur (töflur) eða 36 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

Framleiðandi

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

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 ehf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

Latvija

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

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

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 22588600

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.