

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Evrenzo 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Evrenzo 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Evrenzo 70 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Evrenzo 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Evrenzo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Evrenzo 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi tabletti sisältää 20 mg roksadustaattia.

Evrenzo 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi tabletti sisältää 50 mg roksadustaattia.

Evrenzo 70 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi tabletti sisältää 70 mg roksadustaattia.

Evrenzo 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi tabletti sisältää 100 mg roksadustaattia.

Evrenzo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi tabletti sisältää 150 mg roksadustaattia.

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40,5 mg laktoosia, 0,9 mg alluranpunainen AC -alumiinisuolaa ja 0,21 mg soijalesitiiniä.

Yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 101,2 mg laktoosia, 1,7 mg alluranpunainen AC -alumiinisuolaa ja 0,39 mg soijalesitiiniä.

Yksi 70 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 141,6 mg laktoosia, 2,1 mg alluranpunainen AC -alumiinisuolaa ja 0,47 mg soijalesitiiniä.

Yksi 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 202,4 mg laktoosia, 2,8 mg alluranpunainen AC -alumiinisuolaa ja 0,63 mg soijalesitiiniä.

Yksi 150 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 303,5 mg laktoosia, 3,7 mg alluranpunainen AC -alumiinisuolaa ja 0,84 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

### Evrenzo 20 mg tabletit

Punaisia, soikeita tabletteja (noin 8 mm × 4 mm), joissa on toisella puolella painatus "20".

### Evrenzo 50 mg tabletit

Punaisia, soikeita tabletteja (noin 11 mm × 6 mm), joissa on toisella puolella painatus "50".

### Evrenzo 70 mg tabletit

Punaisia, pyöreitä tabletteja (noin 9 mm), joissa on toisella puolella painatus "70".

### Evrenzo 100 mg tabletit

Punaisia, soikeita tabletteja (noin 14 mm × 7 mm), joissa on toisella puolella painatus "100".

### Evrenzo 150 mg tabletit

Punaisia, mantelinmuotoisia tabletteja (noin 14 mm × 9 mm), joissa on toisella puolella painatus "150".

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Evrenzo on tarkoitettu aikuispotilaille krooniseen munuaissairauteen (CKD) liittyvän oireisen anemian hoitoon.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Roksdustaattihoidon saa aloittaa vain anemian hoitoon perehtynyt lääkäri. Kaikki muut anemian aiheuttajat on arvioitava ennen Evrenzo-hoidon aloittamista sekä päätettäessä annoksen suurentamisesta.

Anemian oireet ja jälkiseuraukset voivat vaihdella iän, sukupuolen ja yleisen tautitaakan mukaan. Lääkärin on arvioitava yksittäisen potilaan taudinkulku ja kliininen tila. Anemian oireiden lisäksi tietyt kriteerit, kuten hemoglobiiniarvon (Hb) laskunopeus, aiempi vaste rautahoidolle ja punasolusiirron tarpeellisuuden riski voivat olla oleellisia arvioitaessa yksittäisen potilaan taudinkulkua ja kliinistä tilaa.

#### Annostus

Asianmukainen roksadustaattiannos otetaan suun kautta kolme kertaa viikossa. Annoksia ei saa ottaa peräkkäisinä päivinä.

Annos määritetään yksilöllisesti ja hoidolla pyritään saavuttamaan Hb-tavoitearvo 10–12 g/dl ja pitämään se tällä tasolla, kuten alla on kuvattu.

Roksdustaattihoidoa ei pidä jatkaa 24 viikkoa pidempään, jos kliinisesti merkittävää Hb-arvon nousua ei saavuteta. Vaihtoehtoiset syyt riittämättömälle vasteelle on selvitettävä ja hoidettava ennen Evrenzo-hoidon aloittamista uudelleen.

#### Aloitusannos hoidon aloittamisen yhteydessä

Rautavarastojen riittävyys on varmistettava ennen hoidon aloittamista.

#### *Potilaat, joita ei parhaillaan hoideta erytropoieesia stimuloivalla aineella (ESA)*

Kun anemian hoito aloitetaan potilaalle, joka ei ole aiemmin saanut ESA-hoitoa, roksadustaatin suositeltu aloitusannos on 70 mg kolme kertaa viikossa, kun potilaan paino on alle 100 kg ja 100 mg kolme kertaa viikossa, kun potilaan paino on vähintään 100 kg.

#### *ESA-hoidosta siirtyvät potilaat*

Potilaat, jotka saavat parhaillaan ESA-hoitoa, voidaan siirtää roksadustaattihoidon, mutta jos ESA-hoitoa saavan dialyysipotilaan tila on muutoin vakaa, siirtämistä roksadustaattihoidon tulee harkita vain pätevistä kliinisistä syistä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sellaisten ESA-hoitoa saavien potilaiden siirtämistä roksadustaattihoidon, joiden tila on muutoin vakaa ja jotka eivät saa dialyysihoitoa, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden roksadustaattihoidosta päätettäessä päätöksen on perustuttava potilaan yksilölliseen hyöty-riskisuhteeseen.

Roksdustaatin suositeltu aloitusannos perustuu hoidon vaihtamista edeltävien 4 viikon aikana käytettyyn keskimääräiseen ESA-annokseen (ks. taulukko 1). Ensimmäisellä roksadustaattiannoksella korvataan hoitoaikataulun mukainen seuraava ESA-annos.

**Taulukko 1. Kolme kertaa viikossa otettavan roksadustaatin aloitusannokset ESA-hoidosta siirtyville potilaille**

Darbepoetiini alfa -annos laskimoon tai ihon alle (mikrogrammaa/viikko)	Epoetiiniannos laskimoon tai ihon alle (IU/viikko)	Metoksipolyetyleeniglykoliepoetiini beeta -annos laskimoon tai ihon alle (mikrogrammaa/kuukausi)	Roksdustaattiannos (milligrammaa kolme kertaa viikossa)
< 25	< 5 000	< 80	70
25 – < 40	5 000 – ≤ 8 000	80 – ≤ 120	100
40 – ≤ 80	> 8 000 – ≤ 16 000	> 120 – ≤ 200	150
> 80	> 16 000	> 200	200

ESA: erytropoiesia stimuloiva aine

*Annoksen muuttaminen ja Hb-arvon seuranta*

Yksilöllisesti määritetty ylläpitoannos on 20–400 mg kolme kertaa viikossa (ks. kohta *Suurin suositeltu annos*). Hb-arvoja tulee seurata kahden viikon välein, kunnes Hb-tavoitearvo 10–12 g/dl on saavutettu ja vakiintunut ja tämän jälkeen 4 viikon välein tai kliinisen tarpeen mukaan.

Roksdustaattiannosta voidaan sovittaa suurentamalla tai pienentämällä aloitusannosta asteittain 4 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen ja sitten 4 viikon välein, paitsi jos Hb-arvo nousee enemmän kuin 2 g/dl, jolloin annosta on välittömästi pienennettävä yhdellä annostasolla. Kun roksadustaattiannosta sovitetaan, on otettava huomioon potilaan senhetkinen Hb-arvo ja Hb-arvossa edellisten 4 viikon aikana tapahtuneet muutokset, ja noudatettava taulukossa 2 kuvatun annoksen säätöalgoritmin mukaisia annoksen säätövaiheita.

Annoksen asteittaisessa suurentamisessa tai pienentämisessä tulee noudattaa saatavilla olevien annosten järjestystä:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (vain dialyysihoitoa saaville CKD-potilaille).

**Taulukko 2. Annoksen säätämistä koskevat säännöt**

Hb-arvon muutos edellisten 4 viikon aikana*	Nykyinen Hb-arvo (g/dl):			
	< 10,5	10,5–11,9	12,0–12,9	≥ 13,0
<b>Muutos arvossa yli +1,0 g/dl</b>	Ei muutosta	Pienennä annosta yhdellä annostasolla	Pienennä annosta yhdellä annostasolla	Keskeytä hoito, seuraa Hb-arvoa, ja kun Hb-arvo on < 12,0 g/dl, jatka hoitoa kaksi annostasoa pienemmällä annoksella
<b>Muutos arvossa välillä -1,0 – +1,0 g/dl</b>	Suurena annosta yhdellä annostasolla	Ei muutosta	Pienennä annosta yhdellä annostasolla	
<b>Muutos arvossa alle -1,0 g/dl</b>	Suurena annosta yhdellä annostasolla	Suurena annosta yhdellä annostasolla	Ei muutosta	

Roksdustaattiannosta ei saa muuttaa useammin kuin 4 viikon välein, paitsi jos Hb-arvo nousee enemmän kuin 2 g/dl minkä tahansa 4 viikon jakson aikana, jolloin annosta on välittömästi pienennettävä yhdellä annostasolla.

\*Hemoglobiiniarvon (Hb) muutos edellisten 4 viikon aikana = (nykyinen Hb-arvo) – (4 viikkoa aikaisemmin mitattu edellinen Hb-arvo).

Jos annosta täytyy pienentää entisestään, vaikka potilas saa jo pienintä annosta (20 mg kolme kertaa viikossa), ei annoksen pienentämistä 20 mg:sta saa tehdä tablettia murtamalla vaan pidentämällä annosväliä kahteen kertaan viikossa. Jos annosta täytyy vieläkin pienentää, annosväli voidaan pidentää yhteen kertaan viikossa.

#### *Ylläpitoannos*

Kun Hb-arvo on vakiintunut tavoitearvoon 10–12 g/dl, sen säännöllistä seuranta on jatkettava ja annoksen muuttamissääntöjä noudatettava (ks. taulukko 2).

#### *Potilaat, joille aloitetaan dialyysihoidon roksadustaattihoidon aikana*

Annosta ei tarvitse spesifisesti säätää CKD-potilaalle, jolle aloitetaan dialyysihoidon roksadustaattihoidon aikana. Tavanomaisia annoksen muuttamissääntöjä (ks. taulukko 2) tulee noudattaa.

#### *Roksdustaatin käyttö samanaikaisesti indusoijien tai inhibiittorien kanssa*

Kun hoito aloitetaan tai lopetetaan potilaan saadessa samanaikaisesti voimakkaita CYP2C8:n estäjiä (esim. gemfibrotsiilia) tai indusoijia (esim. rifampisiinia) tai UGT1A9:n estäjiä (esim. probenesidia): Hb-arvon rutiiniseuranta on jatkettava ja annoksen muuttamissääntöjä noudatettava (ks. taulukko 2 ja kohdat 4.5 ja 5.2).

#### *Suurin suositeltu annos*

Jos potilas ei saa dialyysihoidoa, roksadustaattiannos ei saa olla yli 3 mg/kg tai 300 mg kolme kertaa viikossa, kumpi tahansa on pienempi.

Jos potilas saa dialyysihoidoa, roksadustaattiannos ei saa olla yli 3 mg/kg tai 400 mg kolme kertaa viikossa, kumpi tahansa on pienempi.

#### *Annoksen unohtuminen*

Jos annos unohtuu ja seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on yli 1 vuorokausi, unohtunut annos on otettava mahdollisimman pian. Jos seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on enintään 1 vuorokausi, unohtunut annos on jätettävä väliin ja seuraava annos on otettava seuraavana aikataulun mukaisena päivänä. Molemmissa tapauksissa tämän jälkeen jatketaan normaalin antoaikataulun mukaisesti.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Aloitussannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Aloitussannostasoa ei tarvitse sovittaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Varovaisuutta suositellaan määrättäessä roksadustaattia potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastavan potilaan hoitoa aloitettaessa aloitusannos on pienennettävä puoleen tai annostasolle, joka on lähimpänä puolta aloitusannoksesta. Evrenzo-valmistetta ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastaville potilaille, koska turvallisuutta ja tehoa tässä potilasryhmässä ei ole arvioitu (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Roksdustaatin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Kalvopäällysteiset Evrenzo-tabletit tulee ottaa suun kautta ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletit tulee niellä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, rikkoa tai murskata, koska kliinisiä tietoja tästä ei ole, sekä tabletin valoherkän ytimen suojaamiseksi valohajoamiselta.

Tabletit pitää ottaa vähintään 1 tunnin kuluttua fosfaatin sitojien (lantaania lukuun ottamatta) tai muiden moniarvoisia kationeja, kuten kalsiumia, rautaa, magnesiumia tai alumiinia, sisältävien lääkevalmisteiden ottamisesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Evrenzo-valmisteen käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinälle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- imetys (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuoleman riski

Yleisesti roksadustaattihoitoon liittyvän sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuoleman riskin on arvioitu olevan samaa luokkaa ESA-hoitoon liittyvän sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuoleman riskin kanssa näiden hoitojen suorasta vertailusta saatujen tietojen perusteella (ks. kohta 5.1). Tätä riskiä ei voitu arvioida riittävän luotettavasti lumelääkkeeseen nähden potilailla, joilla oli CKD:hen liittyvä anemia ja jotka eivät saaneet dialyysihoidoa, joten näiden potilaiden roksadustaattihoitosta päätettäessä on käytettävä samanlaista harkintaa kuin ennen ESA-hoidon määräämistä. Lisäksi on tunnistettu useita tälle riskille mahdollisesti altistavia tekijöitä, kuten hoitovasteen puute ja ESA-hoitoa saavien, tilaltaan vakaiden dialyysipotilaiden siirtäminen roksadustaattihoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Jos hoitovastetta ei saavuteta, ei roksadustaattihoitoa pidä jatkaa 24 viikkoa pidempään (ks. kohta 4.2). Jos ESA-hoitoa saavan dialyysipotilaan tila on muutoin vakaa, siirtäminen roksadustaattihoitoon tulee harkita vain pätevistä kliinisistä syistä (ks. kohta 4.2). Tätä riskiä ei voitu arvioida ESA-hoitoa saavilla potilailla, joiden tila on vakaa, joilla on CKD:hen liittyvä anemia ja jotka eivät saa dialyysihoidoa, sillä näitä potilaita ei ole tutkittu. Näiden potilaiden roksadustaattihoitosta päätettäessä päätöksen on perustuttava potilaan yksilölliseen hyöty-riskisuhteeseen.

#### Tromboottiset verisuonitapahtumat

Tromboottisten verisuonitapahtumien raportoitua riskiä ja roksadustaattihoiton hyötyjä on punnittava huolellisesti etenkin niiden potilaiden kohdalla, joilla on tromboottisten verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. lihavuus) ja joilla on aiemmin esiintynyt tromboottisia verisuonitapahtumia (esim. syvä laskimotukos [SLT] ja keuhkoembolia [KE]). Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla syvien laskimotukosten raportoitiin olevan yleisiä ja keuhkoembolioiden melko harvinaisia. Suurin osa syvistä laskimotukos- ja keuhkoemboliatapahtumista oli vakavia.

Kliinisissä tutkimuksissa dialyysihoidoa saavilla CKD-potilailla veritien tromboosien (VAT) raportoitiin olevan hyvin yleisiä (ks. kohta 4.8).

Dialyysihoidoa saavilla CKD-potilailla, jotka saivat roksadustaattihoitoa, veritien tromboosit olivat yleisimpiä ensimmäisten 12 viikon aikana hoidon aloittamisen jälkeen ja jos Hb-arvo oli yli 12 g/dl ja jos se oli noussut yli 2 g/dl neljän viikon ajanjaksolla. Hb-arvojen seuranta ja annoksen muuttamista annoksen muuttamissääntöjen (ks. taulukko 2) mukaisesti suositellaan, jotta Hb-arvo ei nouse yli tason 12 g/dl ja jotta se ei nouse yli 2 g/dl neljän viikon ajanjaksolla.

Potilaat, joilla ilmenee tromboottiseen verisuonitapahtumaan viittaavia merkkejä ja oireita, on viipymättä arvioitava ja hoidettava asianmukaisesti. Hoidon keskeyttämis- tai lopettamispäätöksen on perustuttava potilaan yksilölliseen hyöty-riskisuhteeseen.

#### Kouristuskohtaukset

Kliinisissä tutkimuksissa roksadustaattia saavilla potilailla raportoitiin kouristuskohtausten olevan yleisiä (ks. kohta 4.8). Roksadustaattia on käytettävä varoen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia, epilepsiaa tai sairauksia, joihin liittyy alttius kouristuskohtauksille, kuten keskushermoston infektiota (CNS). Hoidon keskeyttämis- tai lopettamispäätöksen on perustuttava potilaan yksilölliseen hyöty-riskisuhteeseen.

#### Vakavat infektiot

Yleisimmin raportoituja vakavia infektiota olivat keuhkokuume ja virtsatieinfektiot. Potilaat, joilla ilmenee infektiin viittaavia merkkejä ja oireita, on arvioitava viipymättä ja hoidettava asianmukaisesti.

#### Sepsis

Sepsis oli yksi yleisimmin raportoiduista vakavista infektiosta, ja siihen liittyi myös kuolemantapauksia. Potilaat, joilla ilmenee sepsikseen (esim. infektio, joka etenee elimistössä ja johon liittyy matala verenpaine ja elinten toimintahäiriön mahdollisuus) viittaavia merkkejä ja oireita, on arvioitava viipymättä ja hoidettava asianmukaisesti.

#### Kilpirauhasen sekundaarinen vajaatoiminta

Roksadustaatin käytön yhteydessä on raportoitu sekundaarista hypotyreoosia (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot olivat palautuvia, kun roksadustaatin käyttö lopetettiin. Kilpirauhasen toiminnan seuranta suositellaan kliinisen tarpeen mukaan.

#### Riittämätön hoitovaste

Jos potilaan vaste roksadustaattihoidolle on riittämätön, syyt on selvitetävä. Ravinnepuutokset on korjattava. Samanaikaiset infektiot, piilevä verenhukka, hemolyysi, vaikea alumiinimyrkytys, taustalla olevat hematologiset sairaudet tai luuydinfibroosi saattavat myös heikentää erytropoieettista vastetta. Retikulosyyttilaskennan sisällyttämistä arviointiin on syytä harkita. Jos vasteen puuttumisen tyypilliset syyt on suljettu pois ja potilaalla on retikulosytopenia, on harkittava luuydintutkimusta. Jos riittämättömälle hoitovasteelle ei löydy hoidettavissa olevaa syytä, Evrenzo-hoitoa ei pidä jatkaa 24 viikkoa pidempään.

#### Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa roksadustaattia potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B). Evrenzo-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2.).

#### Raskaus ja ehkäisy

Roksadustaattihoidoa ei pidä aloittaa naisille, jotka suunnittelevat raskaaksi tulemista tai ovat raskaana, eikä tilanteessa, jossa krooniseen munuaissairauteen liittyvä anemia diagnosoidaan raskauden aikana. Tällaisissa tapauksissa tulee mahdollisuuksien mukaan aloittaa vaihtoehtoinen hoito. Jos nainen tulee raskaaksi roksadustaattihoidon aikana, hoito on keskeytettävä ja aloitettava mahdollisuuksien mukaan vaihtoehtoinen hoito. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä ainakin viikon ajan viimeisen Evrenzo-annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Väärinkäyttö

Väärinkäyttö voi johtaa punasolujen veren tilavuusosuuden liialliseen suurenemiseen. Tähän voi liittyä henkeä uhkaavia sydän- ja verisuonijärjestelmän komplikaatioita.

#### Apuaineet

Evrenzo sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Evrenzo sisältää alluranpunainen AC -alumiinisuluaa (ks. kohta 6.1), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Evrenzo sisältää soijalesitiinin jäämiä. Potilaiden, jotka ovat allergisia maapähkinälle tai soijalle, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus roksadustaattiin

###### *Fosfaatin sitoijat ja muut moniarvoisia kationeja sisältävät valmisteet*

Kun roksadustaattia annettiin terveille tutkittaville samanaikaisesti fosfaatin sitoijen sevelameerikarbonaatin tai kalsiumasetaatin kanssa, roksadustaatin AUC-arvo pieneni 67 % ja vastaavasti 46 %, ja  $C_{max}$ -arvo pieneni 66 % ja vastaavasti 52 %. Roksadustaatti saattaa muodostaa kelaatteja sellaisten moniarvoisten kationien kanssa, joita on fosfaatin sitoijissa tai muissa valmisteissa, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa, magnesiumia tai alumiinia. Fosfaatin sitoijen antaminen eri aikaan (vähintään 1 tunnin erolla) ei vaikuttanut CKD-potilaiden roksadustaattialtistukseen kliinisesti merkittävässä määrin. Roksadustaatti pitää ottaa vähintään 1 tunnin kuluttua fosfaatin sitoijen tai muiden moniarvoisia kationeja sisältävien lääkevalmisteiden tai ravintolisien ottamisesta (ks. kohta 4.2). Tämä rajoitus ei koske lantaanikarbonaattia, sillä roksadustaatin ja lantaanikarbonaatin samanaikainen anto ei muuttanut plasman roksadustaattialtistusta kliinisesti merkittävästi.

###### *CYP2C8- tai UGT1A9-aktiivisuuden muuntajat*

Roksadustaatti on CYP2C8:n ja UGT1A9:n substraatti. Kun roksadustaattia annettiin terveille tutkittaville samanaikaisesti gemfibrotsiilin (CYP2C8:n ja OATP1B1:n estäjä) tai probenesidin (UGT:n ja OAT1/OAT3:n estäjä) kanssa, roksadustaatin AUC-arvo suureni 2,3-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvo 1,4-kertaiseksi. Hb-arvoja on seurattava aloitettaessa tai lopetettaessa samanaikaista hoitoa gemfibrotsiililla, probenesidilla, muilla voimakkailla CYP2C8:n estäjillä tai indusioijilla tai muilla voimakkailla UGT1A9:n estäjillä. Roksadustaattiannosta on muutettava Hb-arvon seurantaan perustuvien annoksen muuttamissääntöjen mukaisesti (ks. taulukko 2).

##### Roksadustaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

###### *OATP1B1:n tai BCRP:n substraatit*

Roksadustaatti on BCRP:n ja OATP1B1:n estäjä. Näillä kuljettajaproteiineilla on tärkeä rooli suolistossa ja maksassa tapahtuvassa statiinien imeytymisessä ja effluksissa. Kun terveille tutkittaville annettiin 200 mg roksadustaattia samanaikaisesti simvastatiinin kanssa, simvastatiinin AUC-arvo suureni 1,8-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvo 1,9-kertaiseksi, ja simvastatiinihapon (simvastatiinin aktiivisen metaboliitin) AUC-arvo suureni 1,9-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvo 2,8-kertaiseksi. Simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuudet suurensivat myös, kun simvastatiinia annettiin 2 tuntia ennen roksadustaatin antoa tai 4 tai 10 tuntia roksadustaatin jälkeen. Kun 200 mg:n roksadustaattiannoksen kanssa annettiin samanaikaisesti rosuvastatiinia, rosuvastatiinin AUC-arvo suureni 2,9-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvo 4,5-kertaiseksi. Kun 200 mg:n roksadustaattiannoksen kanssa annettiin samanaikaisesti atorvastatiinia, atorvastatiinin AUC-arvo suureni 2,0-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvo 1,3-kertaiseksi.

Myös muiden statiinien kanssa on odotettavissa yhteisvaikutuksia. Jos statiineja annetaan samanaikaisesti roksadustaatin kanssa, tämä yhteisvaikutus on otettava huomioon ja potilasta on seurattava statiineihin liittyvien haittavaikutusten ja statiiniannoksen pienentämistarpeen varalta. Katso lisätietoja statiinin valmisteyhteenvedosta, kun valitset potilaalle sopivaa statiiniannosta.

Roksadustaatti saattaa suurentaa muiden sellaisten valmisteiden altistusta plasmassa, jotka ovat BCRP:n tai OATP1B1:n substraatteja. Potilasta on seurattava samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden aiheuttamien haittavaikutusten varalta, ja annosta on säädettävä tarvittaessa.

##### Roksadustaatti ja erytropoieesia stimuloivat aineet (ESA)

Roksadustaatin ja ESA-hoitosten samanaikaista antoa ei suositella, koska tämän yhdistelmän käyttöä ei ole tutkittu.



## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus, naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ja ehkäisy

Ei ole olemassa tietoja roksadustaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Roksdustaatti on vasta-aiheista 3. raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Roksdustaatin käyttöä ei suositella 1. ja 2. raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4).

Jos nainen tulee raskaaksi Evrenzo-hoidon aikana, hoito on keskeytettävä ja vaihdettava mahdollisuuksien mukaan vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohta 4.3).

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö roksadustaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet roksadustaatin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Evrenzo on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

### Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa roksadustaatilla ei ollut vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Urosrottien lisääntymiselimissä havaittiin kuitenkin muutoksia. Roksdustaatin mahdollisia vaikutuksia miesten hedelmällisyyteen ei tällä hetkellä tunneta. Emolle toksisilla annoksilla todettiin alkiokuolemien lisääntymistä (ks. kohta 5.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja ainakin 1 viikko viimeisen Evrenzo-annoksen jälkeen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Roksdustaatilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Evrenzo-hoidon aikana on raportoitu kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4). Siksi potilaiden on noudatettava varovaisuutta ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Evrenzo-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 3 542 dialyysistä riippumattomalla (NDD) ja 3 353 dialyysistä riippuvaisella (DD) aneemisella CKD-potilaalla, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen roksadustaattia.

Yleisimpiä ( $\geq 10$  %) roksadustaattiin liittyviä haittavaikutuksia ovat hypertensio (13,9 %), veritien tromboosi (12,8 %), ripuli (11,8 %), perifeerinen turvotus (11,7 %), hyperkalemia (10,9 %) ja pahoinvointi (10,2 %).

Yleisimpiä ( $\geq 1$  %) roksadustaattiin liittyviä vakavia haittavaikutuksia olivat sepsis (3,4 %), hyperkalemia (2,5 %), hypertensio (1,4 %) ja syvä laskimotukos (1,2 %).

### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on esitetty tässä kohdassa yleisyysluokittain.

Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 3. Haittavaikutukset**

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC)	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Sepsis
Umpieritys	Tuntematon	Sekundaarinen hypotyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin yleinen	Hyperkalemia
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
Hermosto	Yleinen	Kouristuskohtaukset, päänsärky
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio, veritien tromboosi (VAT) <sup>1</sup>
	Yleinen	Syvä laskimotukos (SLT)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli
	Yleinen	Ummetus, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Yleistynyt eksfoliatiivinen dermatiitti (DEG)
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Hyperbilirubinemia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Keuhkoembolia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Perifeerinen turvotus
Tutkimukset	Tuntematon	Veren tyreotropiinin (TSH) määrän vähentyminen

<sup>1</sup>Tätä haittavaikutusta esiintyi CKD-potilailla, jotka saivat dialyysihoitoa roksadustaattihoidon aikana.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Tromboottiset verisuonitapahtumat*

SLT-tapahtumat olivat melko harvinaisia CKD-potilailla, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa. Niitä esiintyi 1,0 %:lla (0,6 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) roksadustaattiryhmän potilaista ja 0,2 %:lla (0,2 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) lumeryhmän potilaista. Dialyysihoidossa olevilla CKD-potilailla SLT-tapahtumia esiintyi 1,3 %:lla (0,8 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) roksadustaattiryhmän potilaista ja 0,3 %:lla (0,1 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) ESA-ryhmän potilaista (ks. kohta 4.4).

CKD-potilailla, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa, keuhkoembolioita todettiin 0,4 %:lla (0,2 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) roksadustaattiryhmän potilaista verrattuna 0,2 %:iin (0,1 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) lumeryhmän potilaista. Dialyysihoidossa olevilla CKD-potilailla keuhkoembolioita todettiin 0,6 %:lla (0,3 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) roksadustaattiryhmän potilaista verrattuna 0,5 %:iin (0,3 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) ESA-ryhmän potilaista (ks. kohta 4.4).

Dialyysihoidossa olevilla CKD-potilailla veritien trombooseja todettiin 12,8 %:lla (7,6 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) roksadustaattiryhmän potilaista verrattuna 10,2 %:iin (5,4 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) ESA-ryhmän potilaista (ks. kohta 4.4).

### *Kouristuskohtaukset*

CKD-potilailla, jotka eivät saaneet dialyysihoidoa, kouristuskohtauksia esiintyi 1,1 %:lla (0,6 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) roksadustaattiryhmän potilaista ja 0,2 %:lla (0,2 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) lumeryhmän potilaista (ks. kohta 4.4).

Dialyysihoidossa olevilla CKD-potilailla kouristuskohtauksia esiintyi 2,0 %:lla (1,2 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) roksadustaattiryhmän potilaista ja 1,6 %:lla (0,8 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) ESA-ryhmän potilaista (ks. kohta 4.4).

### *Sepsis*

CKD-potilailla, jotka eivät saaneet dialyysihoidoa, sepsis todettiin 2,1 %:lla (1,3 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) roksadustaattiryhmän potilaista verrattuna 0,4 %:iin (0,3 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) lumeryhmän potilaista. Dialyysihoidossa olevilla potilailla sepsis todettiin 3,4 %:lla (2,0 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) roksadustaattiryhmän potilaista verrattuna 3,4 %:iin (1,8 potilasta, joilla esiintyi tapahtumia 100 potilasvuoden altistusta kohden) ESA-ryhmän potilaista (ks. kohta 4.4).

### *Ihoreaktiot*

Markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana on raportoitu yleistynyttä eksfoliatiivista dermatiittia, joka kuuluu vakaviin ihon haittavaikutuksiin (SCAR), ja sillä on osoitettu olevan yhteys roksadustaattihoitoon (esiintymistiheys tuntematon).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Terveillä tutkittavilla roksadustaatin 5 mg/kg (enintään 510 mg) supratherapeuttisten kerta-annosten antoon liittyi sykkeen ohimenevää nousua, lievän tai keskivaikean tuki- ja liikuntaelimestön kivun esiintyvyyden nousua, päänsärkyä, sinustakykardiaa ja harvemmin matalaa verenpainetta, mutta mikään näistä löydöksistä ei ollut vakava. Roksadustaatin yliannostus voi suurentaa Hb-arvon tavoitetasoa (10–12 g/dl) korkeammaksi. Tämä tulee korjata keskeyttämällä roksadustaattihoito tai pienentämällä roksadustaatin annosta (ks. kohta 4.2) sekä seuraamalla potilasta huolellisesti ja hoitamalla kliinisen tarpeen mukaan. Roksadustaatti ja sen metaboliitit eivät poistu hemodialyysissä merkittävässä määrin (ks. kohta 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anemialääkkeet, muut anemialääkkeet, ATC-koodi: B03XA05.

#### Vaikutusmekanismi

Roksadustaatti on hypoksiassa indusoituvan tekijän prolyylihydroksylaasin estäjä (HIF-PHI). HIF-PH-entsyymien aktiivisuus kontrolloi solusisäisiä HIF-pitoisuuksia. HIF on transkriptiotekijä, joka säätelee erytropoiesiin osallistuvien geenien ilmentymistä. HIF-reitin aktivaatiolla on tärkeä rooli hypoksian aiheuttamassa adaptiivisessa vasteessa, joka lisää punasolujen tuotantoa. HIF-PH:n palautuvan eston kautta roksadustaatti stimuloi koordinoitua erytropoieettista vastetta, joka käsittää plasman endogeenisen erytropoietiniin (EPO) pitoisuuksien nousun, raudan kuljetusproteiinien

säätelyn ja hepsidiinipitoisuuden (raudan säätelyproteiini, jonka pitoisuus kasvaa CKD:hen liittyvässä tulehduksessa) pienenemisen. Tämä parantaa raudan biologista hyötyosuutta, lisää hemoglobiinin tuotantoa ja suurentaa punasolujen massaa.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### *Vaikutukset QTc-aikaan ja syketiheyteen*

Perusteellisessa QT-tutkimuksessa (TQT) ei todettu QTc-välin pidentymistä, kun terveille tutkittaville annettiin terapeutinen 2,75 mg/kg kerta-annos ja supraterapeutinen 5 mg/kg (enintään 510 mg) kerta-annos roksadustaattia. Samassa perusteellisessa QT-tutkimuksessa todettiin lumelääkkeen suhteen korjattua syketiheyden nousua, joka oli enintään 9–10 lyöntiä minuutissa 8–12 tuntia 2,75 mg/kg annoksen jälkeen ja 15–18 lyöntiä minuutissa 6–12 tuntia 5 mg/kg annoksen jälkeen.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Kehitysohjelma CKD-potilaiden anemian hoidossa*

Roksadustaatin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vähintään 52 viikon ajan maailmanlaajuisessa vaiheen 3 tutkimusohjelmassa, joka kattoi 8 satunnaistettua ja monikeskustutkimusta dialyysistä riippumattomilla (NDD) ja dialyysistä riippuvaisilla (DD) aneemisilla CKD-potilailla (ks. taulukko 4).

Vaiheen 3–5 kroonista munuaissairautta sairastavilla NDD-potilailla tehdyistä tutkimuksista kolme oli kaksoissokkoutettua ja lumekontroloitua tutkimusta (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) ja yksi tutkimuksista oli avoin, ESA-kontroloitu tutkimus (DOLOMITES, 1517-CL-0610), jossa vertailuvalmisteena käytettiin darbepoetiini alfaa. Kaikissa NDD-tutkimuksissa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin potilailla jotka eivät olleet aiemmin saaneet ESA-hoitoja, korjaamalla Hb-arvo ja pitämällä se sitten tavoitealueella 10–12 g/dl (Hb-arvon korjausasetelma).

Neljässä avoimessa, ESA-kontroloidussa DD-tutkimuksessa (vertailuvalmiste: epoetiini alfa ja/tai darbepoetiini alfa), joissa potilaat saivat hemodialyysi- tai peritoneaaldialyysihoitoa, tehoa ja turvallisuutta arvioitiin erilaisissa asetelmissa:

- Hb-arvon korjausasetelmassa (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- ESA-hoidon vaihtamisasetelmassa, jossa potilaat siirrettiin ESA-hoidosta, jotta Hb-arvo pysyisi tavoitealueella (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- tai asetelmassa, jossa yhdistyivät Hb-arvon korjaus ja ESA-hoidosta siirtyminen (ROCKIES, D5740C00002).

NDD-tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli asteen 3–5 CKD, eivätkä he saaneet dialyysihoitoa. Keskimääräinen Hb-arvo oli  $\leq 10,0$  g/dl kaikilla muilla paitsi DOLOMITES-tutkimukseen (1517-CL-0610) osallistuneilla potilailla, sillä tässä tutkimuksessa keskimääräinen Hb-arvo sai olla  $\leq 10,5$  g/dl. Ferritiiniarvojen oli oltava tasolla  $\geq 30$  ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060),  $\geq 50$  ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) tai  $\geq 100$  ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Lukuun ottamatta tutkimusta (OLYMPUS, D5740C00001), jossa ESA-hoitoja ei sallittu satunnaistamista edeltävän 6 viikon jakson aikana, eivätkä potilaat olleet saaneet käyttää mitään ESA-hoitoja 12 viikon sisällä satunnaistamisesta.

DD-tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden oli oltava dialyysihoidossa: PYRENEES-tutkimuksessa (1517-CL-0613) vaatimuksena oli stabiili DD, joka määriteltiin yli 4 kuukautta kestäneeksi dialyysiksi, ja HIMALAYAS-tutkimuksessa (FGCL-4592-063) äskettäin aloitettu (ID) DD, joka määriteltiin  $\geq 2$  viikkoa mutta  $\leq 4$  kuukautta kestäneeksi dialyysiksi. SIERRAS-tutkimukseen (FGCL-4592-064) ja ROCKIES-tutkimukseen (D5740C00002) osallistui sekä stabiilia (noin 80–90 %) että äskettäin aloitettua (noin 10–20 %) dialyysihoitoa saavia, dialyysistä riippuvaisia potilaita. Ferritiiniarvon oli oltava kaikilla potilailla  $\geq 100$  ng/ml. Kaikki potilaat olivat tarvinneet ESA-hoitoa laskimoon tai ihon alle vähintään 8 viikon ajan ennen satunnaistamista, paitsi HIMALAYAS-tutkimuksessa (FGCL-4592-063), johon ei otettu potilaita, jotka olivat saaneet mitä tahansa ESA-hoitoa satunnaistamista edeltävien 12 viikon aikana.

Roksadustaattihoitoa annettiin kohdassa 4.2 kuvattujen annostusohjeiden periaatteiden mukaisesti.

Potilaiden demografiset tiedot ja kaikki lähtötilanteen ominaisuudet olivat vertailukelpoisia eri tutkimusten roksadustaatti- javerrokkiryhmien välillä. Mediaani-ikä satunnaistamisvaiheessa oli 55–69 vuotta, ja potilaista 16,6–31,1 % kuului 65–74-vuotiaiden ikäryhmään ja 6,8–35 % vähintään 75-vuotiaiden ikäryhmään. Naispotilaiden prosenttiosuus oli 40,5–60,7 %. Potilaat olivat rodultaan useimmiten valkoihaisia, tummaihoisia tai afroamerikkalaisia ja aasialaisia. Yleisimpiä kroonisen munuaissairauden etiologioita olivat diabeettinen nefropatia ja hypertensiivinen nefropatia. Hb-arvojen mediaani oli 8,60–10,78 g/dl. Lähtötilanteen rauta-arvot olivat kunnossa noin 50–60 %:lla NDD-potilaista ja 80–90 %:lla DD-potilaista.

Seitsemästä vaiheen 3 tutkimuksesta saadut tiedot yhdistettiin kahteen erilliseen ryhmään (kolme NDD- ja neljä DD-tutkimusta) (ks. taulukko 4).

NDD-pooliin sisältyi kolme lumekontrolloitua NDD-tutkimusta (2 386 potilasta, jotka saivat roksadustaattia, ja 1 884 potilasta, jotka saivat lumelääkettä). NDD-poolin analyysiin ei sisällytetty vaiheen 3 ESA-kontrolloidusta, NDD-potilailla tehdystä DOLOMITES-tutkimuksesta (1517-CL-0610; 323 potilasta, jotka saivat roksadustaattia, ja 293 potilasta, jotka saivat darbepoetiini alfaa) saatuja tietoja, koska kyseinen tutkimus oli ainoa NDD-potilailla tehty avoin, aktiivikontrolloitu tutkimus.

DD-pooliin sisältyi neljä ESA-kontrolloitua DD-tutkimusta (2 354 potilasta, jotka saivat roksadustaattia, ja 2 360 potilasta, jotka saivat ESA-hoitoa [epoetiini alfaa ja/tai darbepoetiini alfaa]). DD-pooli jaettiin vielä kahden erilaisen hoitoasetelman mukaisesti kahteen osajoukkoon:

- DD-potilaat, jotka olivat saaneet dialyysihoitoa yli 2 viikon ja alle 4 kuukauden ajan, määriteltiin dialyysin äskettäin aloittaneiksi (ID), dialyysistä riippuvaisiksi potilaiksi (ID DD - pooli) Hb-arvon korjausasetelmassa.
- DD-potilaat, jotka olivat dialyysihoidossa vielä tämän neljän kuukauden kynnyksen jälkeen, määriteltiin stabiilissa dialyysihoidossa oleviksi, dialyysistä riippuvaisiksi potilaiksi (stabiili DD -pooli) ESA-hoidon vaihtamisasetelmassa.

**Taulukko 4. Yleiskatsaus roksadustaatin vaiheen 3 kehitysohjelmaan kroonista munuaissairautta sairastavilla aneemisilla potilailla**

<b>NDD-potilailla tehdyt tutkimukset</b>				
	<b>Lumekontrolloidut tutkimukset (NDD-pooli)</b>			<b>ESA-kontrolli (darbepoetiini alfa)</b>
<b>Asetelma</b>	<b>Hb-arvon korjaus</b>			
<b>Tutkimus</b>	<b>ALPS (1517-CL-0608)</b>	<b>ANDES (FGCL-4592-060)</b>	<b>OLYMPUS (D5740C00001)</b>	<b>DOLOMITES (1517-CL-0610)</b>
<b>Satunnaistettu (roksadustaatti/vertailuvalmiste)</b>	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1384/1376)	616 (323/293)
<b>DD-potilailla tehdyt tutkimukset</b>				
	<b>ESA-kontrolloidut tutkimukset (DD-pooli) (epoetiini alfa tai darbepoetiini alfa)</b>			
<b>Asetelma</b>	<b>ESA-hoidon vaihtaminen</b>		<b>Hb-arvon korjaus</b>	<b>ESA-hoidon vaihtaminen ja Hb-arvon korjaus</b>
<b>Tutkimus</b>	<b>PYRENEES (1517-CL-0613)</b>	<b>SIERRAS (FGCL-4592-064)</b>	<b>HIMALAYAS (FGCL-4592-063)</b>	<b>ROCKIES (D5740C00002)</b>
<b>Satunnaistettu (roksadustaatti/vertailuvalmiste)</b>	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1048/1053)

DD: dialyysistä riippuvainen; ESA: erytropoiesia stimuloiva aine; Hb: hemoglobiini; NDD: dialyysistä riippumaton.

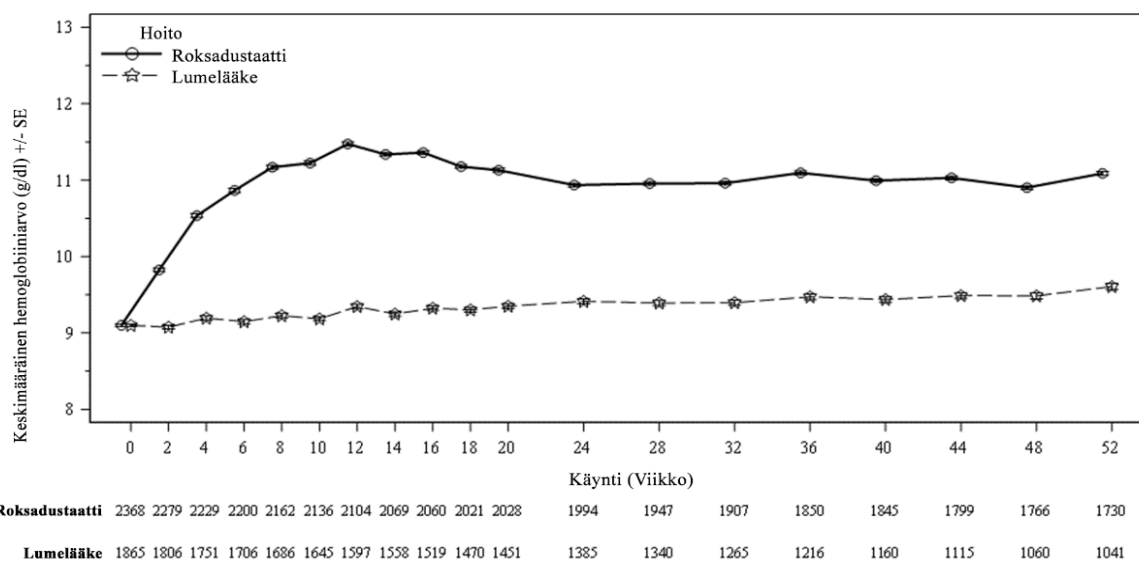
## NDD CKD -potilaat

### Tulokset tehosta

#### Hb-arvot hoidon aikana

Kliinisissä tutkimuksissa roksadustaatti oli tehokas Hb-tavoitearvon (10–12 g/dl) saavuttamisessa ja ylläpidossa aneemisilla CKD-potilailla, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa (ks. kuva 1).

**Kuva 1. Keskimääräinen (SE) Hb-arvo (g/dl) ajan mittaan viikkoon 52 asti (FAS); NDD-pooli (Hb-arvon korjaus)**



FAS: koko analysoitava joukko; Hb: hemoglobiini; NDD: dialyysistä riippumaton; SE: keskivirhe.

#### Hb-arvon tärkeimmät tehon päätetapahtumat NDD CKD -potilailla

NDD-potilailla, jotka tarvitsivat anemiahoitoa Hb-arvon korjaamiseen, ensimmäisten 24 viikon aikana Hb-vasteen saaneiden potilaiden osuus oli suurempi roksadustaattia saaneessa ryhmässä (80,2 %) kuin lumeryhmässä (8,7 %). Hb-arvo suureni tilastollisesti merkitsevästi lähtöarvosta viikoille 28 ja 36 roksadustaattiryhmän potilailla (1,91 g/dl) verrattuna lumeryhmään (0,14 g/dl), ja 95 %:n luottamusvälin alaraja oli yli 1. NDD-tutkimuksissa Hb-arvo suureni vähintään 1 g/dl mediaaniajassa 4,1 viikkoa (ks. taulukko 5).

Avoimessa, ESA-kontrolloidussa, dialyysistä riippumattomilla potilailla tehdyssä DOLOMITES (1517-CL-0610) -tutkimuksessa ensimmäisten 24 viikon aikana Hb-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli samanarvoinen roksadustaattia saaneessa ryhmässä (89,5 %) kuin darbepoetiini alfa saaneessa ryhmässä (78 %) (ks. taulukko 5).

**Taulukko 5. Hb-arvon tärkeimmät tehon päätetapahtumat (NDD)**

Populaatio	NDD CKD -potilaat			
	Hb-arvon korjaus NDD-pooli (FAS)		Hb-arvon korjaus DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
<b>Päätetapahtuma/ parametri</b>	<b>Roksadustaatti n = 2 368</b>	<b>Lumelääke n = 1 865</b>	<b>Roksadustaatti n = 286</b>	<b>Darbepoetiini alfa n = 273</b>
<b>Hb-vasteen<sup>a</sup> saavuttaneiden potilaiden osuus</b>				

Populaatio	NDD CKD -potilaat			
Asetelma	Hb-arvon korjaus		Hb-arvon korjaus	
	NDD-pooli (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
Päätetapahtuma/ parametri	Roksadustaatti n = 2 368	Lumelääke n = 1 865	Roksadustaatti n = 286	Darbepoetiini alfa n = 273
Hoitovasteen saavuttaneet, n (%) [95 %:n CI]	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]
Osuuksien ero [95 %:n CI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Ristitulosuhde [95 %:n CI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
P-arvo	< 0,0001		ND	
Hb-arvon muutos lähtötilanteesta (g/dl) <sup>b</sup>				
Keskiarvo (SD) lähtötilanteessa	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
CFB-keskiarvo (SD)	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
LS-keskiarvo	1,91	0,14	1,85	1,84
LS-keskiarvojen ero [95 %:n CI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
P-arvo	< 0,0001		0,844	

CFB: muutos lähtötilanteesta; CI: luottamusväli; CKD: krooninen munuaissairaus; FAS: koko analysoitava joukko; Hb: hemoglobiini; LS: pienin neliösumma; ND: ei tehty; NDD: dialyysistä riippumaton; PPS: tutkimussuunnitelman mukainen joukko; SD: keskihajonta.

<sup>a</sup>Hb-vaste ensimmäisten 24 viikon aikana

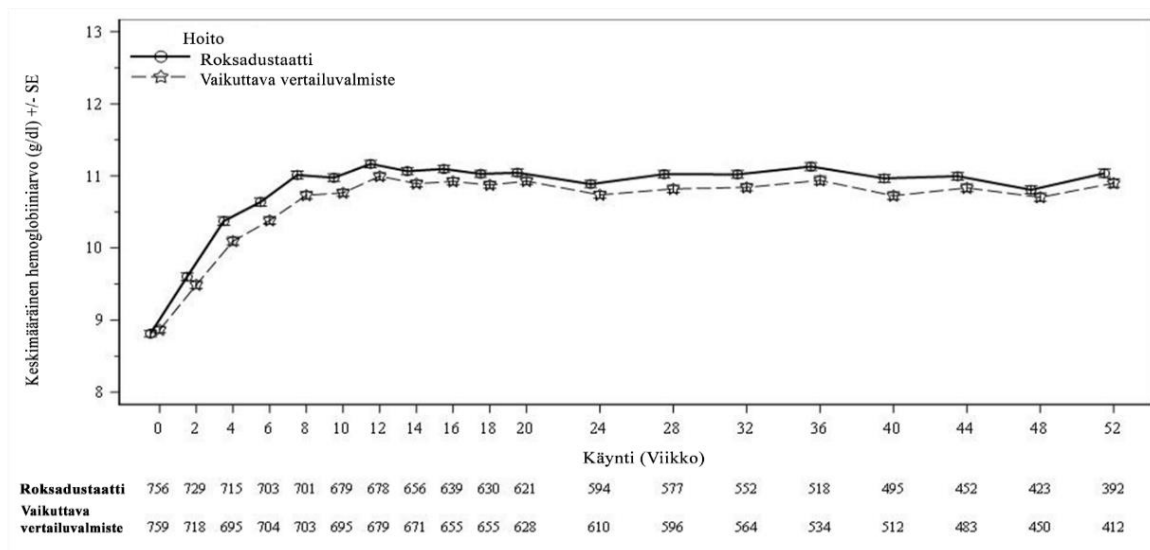
<sup>b</sup>Hb-arvon muutos lähtötilanteesta viikoilla 28–36

### DD CKD -potilaat

#### Hb-arvot hoidon aikana

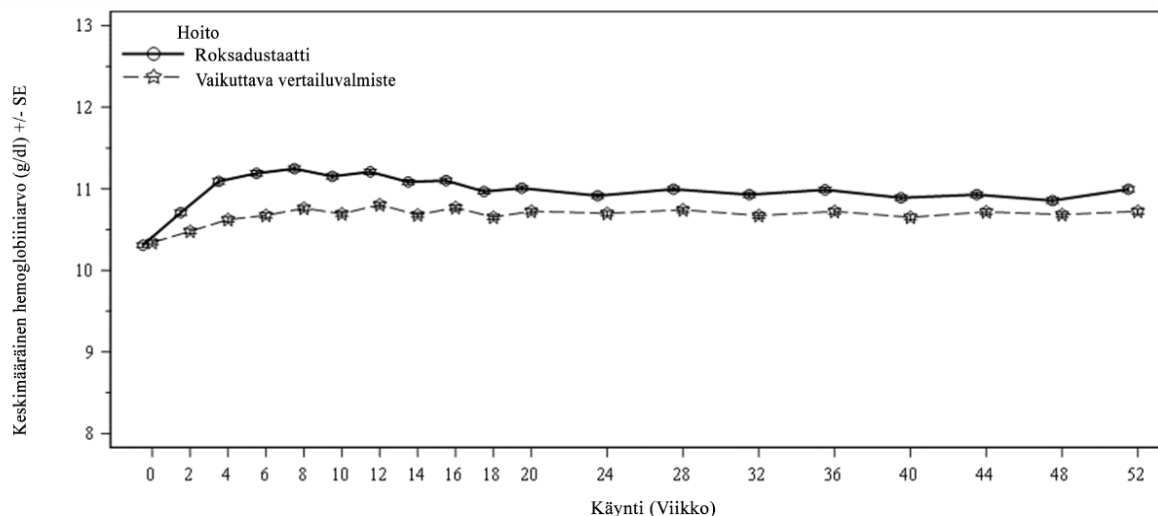
Kliinisissä tutkimuksissa roksadustaatti oli tehokas Hb-tavoitearvon (10–12 g/dl) saavuttamisessa ja ylläpidossa dialyysihoitoa saavilla CKD-potilailla aiemmasta ESA-hoidosta riippumatta (ks. kuvat 2 ja 3).

**Kuva 2. Keskimääräinen (SE) Hb-arvo viikkoon 52 asti (FAS); ID DD -osajoukko (Hb-arvon korjaus)**



DD: dialyysistä riippuvainen; FAS: koko analysoitava joukko; Hb: hemoglobiini; ID: dialyysin äskettäin aloittanut; SE: keskivirhe.

**Kuva 3. Keskimääräinen (SE) Hb-arvo (g/dl) ajan mittaan viikkoon 52 asti (FAS); stabiili DD-osajoukko (ESA-hoidon vaihtaminen)**



Roksadustaatti 1586 1533 1506 1476 1461 1441 1426 1409 1394 1378 1377 1332 1314 1276 1246 1227 1198 1171 1140  
Vaikuttava

DD: dialyysistä riippuvainen; ESA: erytropoiesia stimuloiva aine; FAS: koko analysoitava joukko; Hb: hemoglobiini; SE: keskivirhe.

#### Hb-arvon tärkeimmät tehon päätetapahtumat DD CKD -potilailla

DD-potilailla, jotka tarvitsivat anemiahoitoa Hb-arvon korjaamiseen ja ESA-hoidosta siirtyneillä potilailla, Hb-arvo suureni roksadustaattiryhmässä lähtötilanteesta viikoille 28–36. Tämä nousu oli verrattavissa ESA-ryhmässä todettuun Hb-arvon nousuun ja se oli ennalta määrättyä -0,75 g/dl samantarvoisuusmarginaalia suurempi. Ensimmäisten 24 viikon aikana Hb-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli samaa luokkaa roksadustaatti- ja ESA-ryhmissä (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6. Hb-arvon tärkeimmät tehon päätetapahtumat (DD)**

Populaatio	DD-potilaat			
	Hb-arvon korjaus		ESA-hoidon vaihtaminen	
	ID DD -pooli (FAS/PPS)		Stabiili DD -pooli (PPS)	
Päätetapahtuma/ parametri	Roksadustaatti n = 756	ESA n = 759	Roksadustaatti n = 1 379	ESA n = 1 417
<b>Hb-arvon muutos lähtötilanteesta (g/dl)</b>				
Keskiarvo (SD) lähtötilanteessa	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
CFB-keskiarvo (SD)	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
LS-keskiarvo	2,17	1,89	0,58	0,28
LS-keskiarvojen ero [95 %:n CI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
P-arvo	0,0013		< 0,0001	
<b>Hb-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus<sup>a, b</sup></b>				
Hoitovasteen saavuttaneet, n (%)	453 (59,9)	452 (59,6)	978 (70,9)	959 (67,7)
[95 %:n CI]	[56,3; 63,4]	[56,0; 63,1]	[68,4; 73,3]	[65,2; 70,1]
Osuuksien ero [95 %:n CI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
kertoimensuhde [95 %:n CI]	ND		ND	
P-arvo	ND		ND	



Populaatio	DD-potilaat			
Asetelma	Hb-arvon korjaus		ESA-hoidon vaihtaminen	
Päätetapahtuma/ parametri	ID DD -pooli (FAS/PPS)		Stabiili DD -pooli (PPS)	
	Roksdustaatti n = 756	ESA n = 759	Roksdustaatti n = 1 379	ESA n = 1 417

CFB: muutos lähtötilanteesta; CI: luottamusväli; CKD: krooninen munuaissairaus; DD: dialyysistä riippuvainen; ESA: erytropoieesia stimuloiva aine; FAS: koko analysoitava joukko; Hb: hemoglobiini; ID: dialyysin äskettäin aloittanut; LS: pienin neliösumma; ND: ei tehty; PPS: tutkimussuunnitelman mukainen joukko; SD: keskihajonta.

<sup>a</sup>Hb-arvo tavoitealueella 10,0–12,0 g/dl viikoilla 28–36 ilman varahoitoa 6 viikon sisällä ennen tätä 8 viikon pituista arviointijaksoa ja sen aikana.

<sup>b</sup>ID DD -poolin tiedot analysoitiin vain viikoilta 28–52.

#### *Varahoito, punasolusiirto ja laskimoon annettava rauta*

Roksdustaattihoidon vaikutukset varahoidon, punasolusiirron ja laskimoon annettavan raudan tarpeeseen on esitetty taulukossa 7 (NDD) ja taulukossa 8 (DD). Kliinisissä tutkimuksissa roksadustaatti pienensi hepsidiinin (raudan metabolian säätelijä) määrää, pienensi ferritiinin määrää ja suurensi seerumin rautapitoisuutta transferrinisaation ollessa vakaa. Kaikkia näitä parametreja arvioitiin rauta-arvojen indikaattoreina ajan mittaan.

#### *Matalatiheyksinen lipoproteiini (LDL) -kolesteroli*

Roksdustaattihoidon vaikutukset LDL-kolesteroliin on esitetty taulukoissa 7 ja 8. Keskimääräiset LDL- ja korkeatiheyksinen lipoproteiini (HDL) -kolesteroliarvot laskivat roksadustaattia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä tai ESA-hoitoa saaneisiin potilaisiin. Vaikutus LDL-kolesteroliarvoon oli voimakkaampi johtaen LDL/HDL-suhteen pienenemiseen ja oli todettavissa statiinien käytöstä riippumatta.

#### **Taulukko 7. Muut tehon päätetapahtumat: varahoidon käyttö, raudan antaminen laskimoon kuukausittain ja LDL-kolesteroliarvon muutos lähtötilanteesta (NDD)**

Populaatio	NDD CKD -potilaat			
Interventio	Korjaus		Korjaus	
Päätetapahtuma/parametri	NDD-pooli (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roksdustaatti n = 2 368	Lumelääke n = 1 865	Roksdustaatti n = 322	Darbepoetiini alfa n = 292
<b>Varahoitoa saaneiden potilaiden määrä, n (%)*</b>	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
i.v.-rauta	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Riskitiheyksien suhde	0,19			
95 %:n CI	0,16; 0,23			
P-arvo	< 0,0001			
<b>i.v.-rautaa saaneiden potilaiden määrä, n (%)†</b>	ND		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Riskitiheyksien suhde			0,45	
95 %:n CI			0,26; 0,78	
P-arvo			0,004	

Populaatio	NDD CKD -potilaat			
Interventio	Korjaus		Korjaus	
Päätetapahtuma/parametri	NDD-pooli (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roksdustaatti n = 2 368	Lumelääke n = 1 865	Roksdustaatti n = 322	Darbepoetiini alfa n = 292
<b>LDL-kolesteroliarvon muutos lähtötilanteesta (mmol/l) viikoille 12–28<sup>‡</sup></b>				
<b>ANCOVA-analyysi</b>				
LS-keskiarvo	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95 %:n CI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
LS-keskiarvojen ero	-0,513		-0,403	
95 %:n CI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
P-arvo	< 0,0001		< 0,001	

NDD-poolille annetut p-arvot ovat nimellisiä p-arvoja.

ANCOVA: kovarianssianalyysi; CI: luottamusväli; ESA: erytropoiesia stimuloiva aine; FAS: koko analysoitava joukko; IR: ilmaantuvuus (100 riskipotilasvuotta kohti); i.v.: laskimonsisäinen; LDL: matalatiheyksinen lipoproteiini; LS: pienin neliösumma; ND: ei tehty; NDD: dialyysistä riippumaton; R: roksadustaatti; RBC: punasolu;

\* Varahoidon tarpeen osalta NDD-pooli analysoitiin viikkoon 52 asti.

† Viikkojen 1–36 aikana.

‡ OLYMPUS-tutkimuksessa (D5740C00001) LDL-kolesteroliarvon muutos lähtötilanteesta arvioitiin vain viikolle 24 asti.

**Taulukko 8. Muut tehon päätetapahtumat: varahoidon käyttö, raudan antaminen laskimoon kuukausittain ja LDL-kolesteroliarvon muutos lähtötilanteesta (DD)**

Populaatio	DD CKD -potilaat			
Interventio	Korjaus		Hoidon vaihtaminen	
Päätetapahtuma/ parametri	ID DD -pooli (FAS)		Stabiili DD -pooli (FAS)	
	Roksdustaatti n = 756	ESA n = 759	Roksdustaatti n = 1 586	ESA n = 1 589
<b>i.v.-raudan keskimääräinen kuukausittainen annos (mg) viikkojen 28–52 aikana*</b>				
n	606	621	1414	1486
Keskiarvo (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
<b>LDL-kolesteroliarvon muutos lähtötilanteesta (mmol/l) viikoille 12–28</b>				
<b>ANCOVA-analyysi</b>				
LS-keskiarvo	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95 %:n CI	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
LS-keskiarvojen ero (R-vertailuvalmiste)	-0,453		-0,373	
95 %:n CI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
P-arvo	< 0,0001		< 0,0001	

ID DD ja stabiilille DD -poolille annetut p-arvot ovat nimellisiä p-arvoja.

ANCOVA: kovarianssianalyysi; CI: luottamusväli; CKD: krooninen munuaistauti; DD: dialyysistä riippuvainen; ESA: erytropoiesia stimuloiva aine; FAS: koko analysoitava joukko; ID: dialyysin äskettäin aloittanut; i.v.: laskimonsisäinen; LDL: matalatiheyksinen lipoproteiini; LS: pienin neliösumma; R: roksadustaatti.

\*PYRENEES-tutkimuksen (1517-CL-0613) ajanjakso oli viikolle 36 asti ja ROCKIES- tutkimuksen (D5740C00002) ajanjakso oli viikosta 36 tutkimuksen päättymiseen asti.

Dialyysitutkimuksessa SIERRAS (FGCL-4592-064) merkitsevästi pienempi osuus roksadustaattiryhmän potilaista sai hoidon aikana punasolusiirron verrattuna epoetiini alfa saaneeseen ryhmään (12,5 % vs. 21,1 %). ROCKIES-tutkimuksessa (D5740C00002) numeerinen vähenemä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (9,8 % vs. 13,2 %).

#### *Potilaiden raportoimat tulokset (ei dialyysiä)*

DOLOMITES-tutkimuksessa (1517-CL-0610) roksadustaatin samanarvoisuus darbepoetiiniin nähden vahvistettiin SF-36 PF- ja SF-36 VT -arviointien osalta.

#### *Potilaiden raportoimat tulokset (dialyysi)*

PYRENEES-tutkimuksessa (1517-CL-0613) roksadustaatin samanarvoisuus ESA-hoitoihin nähden vahvistettiin SF-36 PF- ja SF-36 VT -muutoksina lähtötilanteesta viikoille 12–28.

#### *Kliininen turvallisuus*

##### *Yhdistettyjen, varmistettujen sydän- ja verisuonitapahtumien meta-analyysi*

Vaiheen 3 tutkimusohjelmassa arvioitujen, merkittävien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien (MACE; mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden [ACM], sydäninfarkti, aivohalvaus), sekä MACE+-tapahtumien (mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuus, sydäninfarktin, aivohalvauksen ja joko epästabiliasta rasisutusrintakivusta tai kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito) meta-analyysi suoritettiin 8 984 potilaalla.

MACE-, MACE+- ja ACM-tulokset esitetään kolmen tietojoukon osalta yhdistettyä riskitiheyksien suhdetta (HR) ja sen 95 %:n luottamusväliä (CI) käyttäen. Tietojoukot ovat:

- NDD-potilaiden yhdistetty, lumekontrolloitu Hb-korjauksen tietojoukko (koostuu tutkimuksiin OLYMPUS [D5740C00001], ANDES [FGCL-4592-060] ja ALPS [1517-CL-0608] osallistuneista potilaista; ks. taulukko 4)
- NDD- ja ID-DD-potilaiden yhdistetty, ESA-kontrolloitu Hb-korjauksen tietojoukko (koostuu tutkimuksiin DOLOMITES [1517-CL-0610] ja HIMALAYAS [FGCL-4592-063] osallistuneista potilaista sekä tutkimuksiin SIERRAS [FGCL-4592-064] ja ROCKIES [D5740C00002] osallistuneista ID-DD-potilaista; ks. taulukko 4)
- ESA-hoitoon siirtyneiden, voinniltaan vakaiden DD-potilaiden yhdistetty, ESA-kontrolloitu tietojoukko (koostuu tutkimukseen PYRENEES [1517-CL-0613] osallistuneista potilaista sekä tutkimuksiin ROCKIES [D5740C00002] ja SIERRAS [FGCL-4592-064] osallistuneista DD-potilaista, joiden vointi oli vakaa; ks. taulukko 4).

#### *MACE, MACE+ ja ACM dialyysistä riippumattomien CKD-potilaiden lumekontrolloidussa Hb-korjauksen joukossa*

NDD-potilailla tehtyihin hoidon aikaisiin MACE-, MACE+- ja ACM-analyyseihin sisältyivät kaikki tiedot tutkimushoidon aloittamisesta siihen asti, kun hoidon jälkeisen seurannan päättymisestä oli kulunut 28 vuorokautta. Hoidon aikaisissa analyyseissa käytettiin Coxin mallia, joka oli painotettu käänteisesti sensurointitodennäköisyyden mukaan (IPCW-menetelmä) ja jolla pyrittiin korjaamaan roksadustaattia ja lumelääkettä saaneiden ryhmien seuranta-ajan erot, mukaan lukien riskin suurenemiseen ja hoidon ennenaikaiseen keskeyttämiseen myötävaikuttavat tunnistetut tekijät sekä etenkin arvioitua glomerulusten suodatusnopeutta (eGFR) ja Hb-arvoa määrittävät tekijät lähtötilanteessa ja ajan kuluessa. Ei ole varmuutta siitä, liittyykö tämän mallin käyttöön vielä muita sekoittavia tekijöitä. Hoidon aikaisissa analyyseissa riskitiheyksien suhteet olivat 1,26, 1,17 ja 1,16 (ks. taulukko 9). ITT-analyyseihin sisältyivät kaikki tiedot tutkimushoidon aloittamisesta hoidon lopettamista seuraavan turvallisuusseurannan päättymiseen asti. ITT-analyysi on otettu mukaan sen havainnollistamiseksi, että riski jakautuu epätasaisesti ja suosii lumelääkettä hoidon aikaisessa analyysissä. ITT-analyysit kuitenkin yleensä osoittavat tutkimuslääkehoidon vaikutuksen heikentymistä, eikä virheellisen tuloksen mahdollisuutta voida täysin poissulkea näiden ITT-analyysien kohdalla etenkin siksi, koska ESA-varahoito otettiin käyttöön tutkimushoidon lopettamisen jälkeen. Riskitiheyksien suhteet olivat 1,10, 1,07 ja 1,08 ja 95 %:n luottamusvälien ylärajat olivat vastaavasti 1,27, 1,21 ja 1,26.

**Taulukko 9. Kardiovaskulaarinen turvallisuus ja kuolleisuus lumekontrolloidussa Hb-korjauksen NDD-poolissa**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksdustaatti n = 2 386	Lumelääke n = 1 884	Roksdustaatti n = 2 386	Lumelääke n = 1 884	Roksdustaatti n = 2 386	Lumelääke n = 1 884
<b>Hoidon aikana</b>						
Potilaat, joilla esiintyi tapahtumia (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (95 %:n CI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
<b>ITT</b>						
Potilaat, joilla esiintyi tapahtumia (%)	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
HR (95 %:n CI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus; ACM on MACE:n/MACE+:n komponentti. CI: luottamusväli; FAIR (follow-up adjusted incidence rate): seurannassa mukautettu ilmaantuvuus (sellaisten potilaiden määrä, joilla esiintyi tapahtuma/100 potilasvuotta); HR: riskitiheyksien suhde; ITT: hoitoaikeen mukainen; MACE: merkittävä kardiovaskulaarinen haittatapahtuma (kuolema, ei kuolemaan johtava sydäninfarkti ja/tai aivohalvaus); MACE+: merkittävä kardiovaskulaarinen haittatapahtuma, mukaan lukien epästabiiilista rasisitusrintakivusta ja/tai kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoido.

*MACE, MACE+ ja ACM dialyysistä riippumattomien ja äskettäin aloitetusta dialyysistä riippuvaisten CKD-potilaiden ESA-kontrolloidussa Hb-korjauksen joukossa*

Hb-korjauksen asetelmassa NDD- ja ID-DD-potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet ja hoidon keskeytysprosentit olivat samankaltaiset roksadustaattia saaneiden ja ESA-hoitoa saaneiden potilaiden yhdistetyissä ryhmissä. Hoidon aikana todettujen MACE-, MACE+- ja ACM-tapahtumien analyysien perusteella riskitiheyksien suhteet olivat 0,79, 0,78 ja 0,78 ja riskitiheyksien suhteiden 95 %:n luottamusvälien ylärajat olivat vastaavasti 1,02, 0,98 ja 1,05 (ks. taulukko 10). Hoidon aikana tehdyistä analyyseistä ei saatu näyttöä siitä, että roksadustaattiin liittyisi suurempi kardiovaskulaarinen turvallisuusriski tai kuolleisuusriski kuin ESA-hoitoihin Hb-arvon korjausta tarvitsevilla CKD-potilailla.

**Taulukko 10. Kardiovaskulaarinen turvallisuus ja kuolleisuus ESA-kontrolloidussa Hb-korjauksen poolissa**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksdustaatti n = 1 083	ESA n = 1 059	Roksdustaatti n = 1 083	ESA n = 1 059	Roksdustaatti n = 1 083	ESA n = 1 059
<b>Hoidon aikana</b>						
Potilaat, joilla esiintyi tapahtumia (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
IR	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (95 %-n CI)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus: ACM on MACE:n/MACE+:n komponentti. CI: luottamusväli; ESA: erytropoiesia stimuloiva aine; HR: riskiteheyksien suhde; IR: ilmaantuvuus (sellaisten potilaiden määrä, joilla esiintyi tapahtuma/100 potilasvuotta); MACE: merkittävä kardiovaskulaarinen haittatapahtuma (kuolema, ei kuolemaan johtava sydäninfarkti ja/tai aivohalvaus); MACE+: merkittävä kardiovaskulaarinen haittatapahtuma, mukaan lukien epästabiiilista rasisusrintakivusta ja/tai kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoido.

*MACE, MACE+ ja ACM ESA-kontrolloidussa, ESA-hoidosta siirtyneessä, voinniltaan vakaassa, dialyysistä riippuvaisessa CKD-potilaiden joukossa*

ESA-hoidosta siirtyneillä, voinniltaan vakailta DD-potilailla hoidon aikana todettujen MACE-, MACE+- ja ACM-tapahtumien analyysien perusteella riskiteheyksien suhteet olivat 1,18, 1,03 ja 1,23 ja riskiteheyksien suhteiden 95 %-n luottamusvälien ylärajat olivat vastaavasti 1,38, 1,19 ja 1,49 (ks. taulukko 11). Taulukon 11 tulosten tulkinnassa on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä roksadustaattihoitoon määrätty potilaat siirrettiin ESA-hoidosta tutkimuksen alussa, ja mihin tahansa uuteen hoitoon siirtymisen riski verrattuna vanhan hoidon jatkamiseen Hb-arvon ollessa vakaa saattaa vaikuttaa havaittuihin tuloksiin, jolloin hoitojen tehoestimaatteja ei voida luotettavasti vertailla.

**Taulukko 11. Kardiovaskulaarinen turvallisuus ja kuolleisuus ESA-kontrolloidussa, ESA-hoidosta siirtyneessä, voinniltaan vakaassa DD-poolissa**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksdustaatti n = 1 594	ESA n = 1 594	Roksdustaatti n = 1 594	ESA n = 1 594	Roksdustaatti n = 1 594	ESA n = 1 594
<b>Hoidon aikana</b>						
Potilaat, joilla esiintyi tapahtumia (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
IR	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (95 %-n CI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus: ACM on MACE:n/MACE+:n komponentti. CI: luottamusväli; ESA: erytropoiesia stimuloiva aine; HR: riskiteheyksien suhde; IR: ilmaantuvuus (sellaisten potilaiden määrä, joilla esiintyi tapahtuma/100 potilasvuotta); MACE: merkittävä kardiovaskulaarinen haittatapahtuma (kuolema, ei kuolemaan johtava sydäninfarkti ja/tai aivohalvaus); MACE+: merkittävä kardiovaskulaarinen haittatapahtuma, mukaan lukien epästabiiilista rasisusrintakivusta ja/tai kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoido.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Plasman roksadustaattialtistus (plasman lääkeainepitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala [AUC] ja lääkeaineen huippupitoisuus plasmassa [ $C_{max}$ ]) on suhteessa annokseen suositellulla terapeuttisella annosalueella. Kun lääkettä otetaan kolme kertaa viikossa, plasman roksadustaattipitoisuudet

saavuttavat vakaan tilan viikossa (3 annosta) minimaalisella kerääntymisellä. Roksadustaatin farmakokinetiikka ei muutu ajan kuluessa.

### Imeytyminen

Huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan yleensä 2 tuntia paastotilassa otetun annoksen jälkeen. Roksadustaatin ottaminen ruoan kanssa pienensi  $C_{max}$ -arvoa 25 %, mutta ei vaikuttanut AUC-arvoon paastotilaan verrattuna. Roksadustaatti voidaan siis ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Roksadustaatti sitoutuu voimakkaasti (noin 99-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Roksadustaatin veri-plasmasuhde on 0,6. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 24 l.

### Biotransformaatio

*In vitro* -tietojen perusteella roksadustaatti on CYP2C8- ja UGT1A9-entsyymien sekä BCRP:n, OATP1B1:n, OAT1:n ja OAT3:n substraatti. Roksadustaatti ei ole OATP1B3:n eikä P-gp:n substraatti. Roksadustaatti metaboloituu pääasiassa hydroksiroksadustaatiksi ja roksadustaatti-O-glukuronidiksi. Muuttumattomassa muodossa oleva roksadustaatti oli merkittävin ihmisen plasmassa kiertävä komponentti, eikä minkään ihmisen plasmassa havaitun metaboliitin osuus kokonaisaltistuksesta lääkkeeseen liittyville yhdisteille ollut yli 10 %. Ihmiselle spesifisiä metaboliitteja ei havaittu.

### Eliminaatio

Roksadustaatin keskimääräinen efektiivinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on CKD-potilailla noin 15 tuntia. Roksadustaatin näennäinen kokonaispuhdistuma (CL/F) on 1,1 l/h CKD-potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa, ja 1,4 l/h CKD-potilailla, jotka saavat dialyysihoitoa. Roksadustaatti ja sen metaboliitit eivät poistu hemodialyysissä merkittävässä määrin.

Kun radiomerkittyä roksadustaattia annettiin suun kautta terveille tutkittaville, 96 % radioaktiivisuudesta voitiin mitata (50 % ulosteesta, 46 % virtsasta). Annoksesta 28 % erittyi ulosteeseen muuttumattomassa muodossa olevana roksadustaattina. Alle 2 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa olevana roksadustaattina.

### Erytisryhmät

#### *Iän, sukupuolen, painon ja rodun vaikutukset*

Roksadustaatin farmakokinetiikassa ei todettu ikään ( $\geq 18$ ), sukupuoleen, rotuun, painoon, munuaistoimintaan (eGFR) tai dialyysihoitoon liittyviä kliinisesti merkittäviä eroja aikuispotilailla, joilla oli CKD:stä johtuva anemia.

#### *Hemodialyysi*

Dialyysistä riippuvaisilla CKD-potilailla ei havaittu merkittäviä eroja farmakokineettisten parametrien arvoissa, kun roksadustaatti annettiin 2 tuntia ennen hemodialyysiä tai 1 tunti sen jälkeen. Dialyysi on merkityksetön reitti roksadustaatin kokonaispuhdistuman kannalta.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Roksadustaatin 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen roksadustaatin keskimääräinen AUC-arvo oli 23 % suurempi ja keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo 16 % pienempi tutkittavilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B) ja normaali munuaistoiminta verrattuna tutkittaviin, joiden maksa ja munuaiset toimivat normaalisti. Tutkittavilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B) ja normaali munuaistoiminta, havaittiin sitoutumattoman roksadustaatin  $AUC_{inf}$ -arvon suurenemista (+70 %) terveisiin tutkittaviin verrattuna.

Roksadustaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla henkilöillä.

### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

*In vitro* -tietojen perusteella roksadustaatti on CYP2C8:n, BCRP:n, OATP1B1:n ja OAT3:n estäjä (ks. kohta 4.5). Roksadustaatin samanaikainen anto ei vaikuttanut rosiglitatsonin (kohtalaisen herkkä CYP2C8:n substraatti) farmakokinetiikkaan. Roksadustaatti saattaa olla UGT1A1:n estäjä suolistossa mutta ei maksassa, eikä sen ole havaittu estävän muita metaboloivia CYP-entsyymejä tai kuljettajaproteiineja eikä indusoivan CYP-entsyymejä kliinisesti merkittäväillä pitoisuuksilla. Suun kautta otettu lääkehiili tai omepratsoli eivät vaikuta roksadustaatin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkitsevästi. Klopidooreli ei vaikuta roksadustaatin altistukseen CKD-potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### *Toistuvan altistuksen toksisuutta selvittävät tutkimukset*

26 viikon pituisessa jaksottaisessa toistuvan altistuksen tutkimuksessa, jossa käytettiin Sprague-Dawley- tai Fisher-rottia, roksadustaatti aiheutti histopatologisia löydöksiä kuten aorttaläpän ja atrioventrikulaarisen (AV) läpän valvulopatioita annoksina, joilla saavutettiin noin 4–6 kertaiset AUC-kokonaisarvot ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen (MRHD) verrattuna. Näitä löydöksiä havaittiin eloon jääneissä eläimissä lopetusvaiheessa ja myös eläimissä, jotka oli lopetettu aikaisemmin huonokuntoisuuden takia. Löydökset eivät myöskään olleet täysin korjaantuvia, sillä niitä todettiin eläimillä myös 30 vuorokauden toipumisjakson lopussa.

Liiallista farmakologista vaikutusta, joka on johtanut liialliseen erytropoiesiin, on havaittu toistuvan altistuksen toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa terveillä eläimillä.

Rotilla havaittiin hematologisia muutoksia, kuten verenkierrossa olevien verihutaleiden vähenemistä ja aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan ja protrombiiniajan pitenemistä, kun altistus oli noin kaksinkertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna. Trombeja todettiin luuytimessä (rotilla systeeminen altistus oli noin 7-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna), munuaisissa (rotilla systeeminen altistus oli noin 5–6-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna), keuhkoissa (rotilla systeeminen altistus oli noin 8-kertainen ja makakeilla noin kaksinkertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna) ja sydämessä (rotilla systeeminen altistus oli noin 4–6-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna).

#### *Turvallisuus aivoille*

26 viikon pituisessa jaksottaisesti toistuvan altistuksen tutkimuksessa, jossa käytettiin Sprague-Dawley-rottia, yhdellä eläimellä todettiin histologisessa tutkimuksessa aivojen nekroosia ja gliosia altistuksella, joka oli noin 6-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna. Kun Fisher-rottia hoidettiin yhtä kauan, yhteensä neljällä eläimellä todettiin aivojen/hippokampuksen nekroosia altistuksella, joka oli noin 3–5-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna.

Kun makakeille annettiin jaksottaisesti roksadustaattia 22 tai 52 viikon ajan, niillä ei todettu samankaltaisia löydöksiä systeemillä altistuksilla, jotka olivat noin kaksinkertaisia MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna.

#### *Karsinogeenisuus ja mutageenisuus*

Roksadustaatti ei ollut mutageeninen Amesin mutageenisuustestissä *in vitro*, ihmisen ääreisveren lymfosyyteillä tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* eikä hiiren mikrotumatestissä *in vivo* annoksella, joka oli 40 kertaa suurempi kuin ihmisen vastaavaan annokseen perustuva MRHD-annos.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa eläimet saivat roksadustaattia kliinisen annostusohjelman mukaisesti kolme kertaa viikossa. Roksadustaatin puhdistuma jyrksijöillä on nopea, joten systeemiset altistukset eivät olleet annosteluvaiheen aikana jatkuvia. Näin ollen muuhun kuin hoidon kohteeseen kohdistuvien (off-target) karsinogeenisten vaikutusten mahdollisuus on saatettu aliarvioida.

Hiirillä tehdyssä, 2 vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin keuhkojen bronkoalveolaaristen karsinoomien ilmaantuvuuden merkitsevää nousua sekä pientä että suurta annosta saaneissa ryhmissä (systeemiset altistukset olivat noin 1-kertaisia ja noin kolminkertaisia MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna). Suurta annosta saaneessa ryhmässä naaraila todettiin ihonalaiskudoksen fibrosarkoomien merkitsevää lisääntymistä (systeemiset altistukset olivat noin kolminkertaisia MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna).

Rotilla tehdyssä, 2 vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin maitorauhasadenoomien ilmaantuvuuden merkitsevää nousua keskikokoista annosta saaneessa ryhmässä (systeeminen altistus oli alle 1-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna). Tämä löydös ei kuitenkaan riippunut annoksesta, ja tämän tyyppisten kasvainten ilmaantuvuus oli pienempi suurinta testattua annosta saaneessa ryhmässä (systeeminen altistus oli noin 2-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna), joten sitä ei pidetty tutkittavaan lääkkeeseen liittyvänä.

Kliinisissä tutkimuksissa samankaltaisia löydöksiä ei havaittu hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa.

#### *Lisääntymis- ja kehitystoksisuus*

Roksdustaatti ei vaikuttanut hoidettujen uros- tai naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen altistuksella, joka oli noin 4-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun ihmisen altistukseen verrattuna. NOAEL-annoksella urosrotilla todettiin kuitenkin lisäkivesten ja rakkularauhasten (nestettä sisältävien) painon pientymistä, mutta se ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen. Kaikkien urosten lisääntymiselimiin liittyvien löydösten NOEL-annos oli 1,6-kertainen MRHD-annokseen verrattuna. Naarasrotilla elinkelvottomien alkioiden määrä ja implantaation jälkeiset menetykset lisääntyivät tällä annostasolla verrokkeihin nähden.

Rotilla ja kaneilla tehtyjen lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimusten tulokset osoittivat sikiöiden tai poikasten keskimääräisen painon laskua, istukan keskimääräisen painon nousua, keskenmenoja ja poikaskuolemia.

Tiineillä Sprague-Dawley-rotilla, joille roksadustaattia annettiin päivittäin implantaatiosta kovan suulaen sulkeutumiseen asti (tiineyspäivät 7–17), todettiin sikiöiden painon laskua ja luostumuutosten lisääntymistä altistuksella, joka oli noin 6-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna. Roksdustaatti ei vaikuttanut implantaation jälkeiseen sikiöiden elonjääntiin.

Tiineille Uuden-Seelannin kaneille annettiin roksadustaattia päivittäin tiineyspäivästä 7 tiineyspäivään 19, ja tiineyspäivänä 29 tehtiin keisarileikkaus. Alkioihin ja sikiöihin kohdistuvia löydöksiä ei todettu, kun roksadustaatin systeeminen altistus oli enintään noin 3-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna. Yksi naaras sai kuitenkin keskenmenon altistuksella, joka oli noin 1-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna, ja kaksi naarasta altistuksella, joka oli noin 3-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun AUC-kokonaisarvoon verrattuna. Keskenmenon saaneet naarat olivat laihoja.

Sprague-Dawley-rotilla tehdyssä peri-/postnataalisessa kehitystutkimuksessa tiineille naaraille annettiin roksadustaattia päivittäin tiineyspäivästä 7 imetyspäivään 20 asti. Imetysaikana niiden naaraiden poikasilla, joiden roksadustaattialtistus oli noin 2-kertainen MRHD-annoksella saavutettuun  $C_{max}$ -kokonaisarvoon verrattuna, todettiin korkeaa kuolleisuutta vieroitusta edeltävässä vaiheessa, ja poikaset lopetettiin vieroitusvaiheessa. Elosoolo 21 päivää syntymän jälkeen (imetysindeksi) oli merkitsevästi heikompi niiden naaraiden poikasilla, jotka olivat saaneet roksadustaattia annoksina, joilla saavutettu systeeminen altistus oli noin 3-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen MRHD-annoksella, kun vertailukohtana olivat verrokkipoikueisiin syntyneet poikaset.

Tutkimuksessa, jossa poikasia vaihdettiin emojen välillä, suurimmat vaikutukset rotanpoikasten elinkelvouteen havaittiin niillä poikasilla, jotka olivat altistuneet roksadustaatille vain syntymän



jälkeen. Syntymään asti roksadustaatille altistuneiden poikasten elinkelpoisuus oli heikempi kuin poikasten, jotka eivät olleet altistuneet roksadustaatille.

Tutkimuksessa, jossa roksadustaatille altistumattomien rottien poikaset vaihdettiin roksadustaattia saaneille sijaisemioille (ihmisen vastaava annos oli noin 2-kertainen MRHD- annokseen verrattuna), roksadustaattia todettiin poikasten plasmassa, mikä osoittaa lääkkeen erittyvän maitoon. Näiden emojen maidossa oli roksadustaattia. Roksadustaattia sisältävälle maidolle altistuneiden poikasten eloonjäänti oli heikompaa (85,1 %) verrattuna hoitamattomien emojen poikasiin, jotka siirrettiin hoitamattomille sijaisemioille (98,5 % jäi eloon). Roksadustaatille imetysaikana altistuneiden, eloonjääneiden poikasten keskimääräinen paino oli myös pienempi kuin verrokkien (ei altistusta *in utero* – ei altistusta maidon kautta).

#### *Kardiovaskulaarinen turvallisuus*

Kardiovaskulaarista turvallisuutta selvittäneessä farmakologisessa tutkimuksessa apinoilla, jotka saivat 100 mg/kg kerta-annoksen roksadustaattia, todettiin syketiheyden nousua. Vaikutusta hERG:hen tai EKG:hen. Muut rotilla tehdyt turvallisuusfarmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet roksadustaatin pienentävän perifeeristä kokonaisvastusta, jota seuraa sykkeen refleksinomainen kiihtyminen, altistuksella, joka on noin kuusinkertainen MRHD-annoksella saavutettuun altistukseen verrattuna.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa (E460 (i))  
Kroskarmelloosinatrium (E468)  
Povidoni (E1201)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)  
Talkki (E553b)  
Makrogoli (E1521)  
Alluranpunainen AC -alumiinisulfaattia (E129)  
Titaanidioksidi (E171)  
Lesitiini (soija) (E322)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Yksittäisipakatut PVC-/alumiiniläpipainopakkaukset kartonkikotelossa.  
Pakkauskoot: 12 x 1 ja 36 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

12 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/21/1574/001-005

36 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/21/1574/006-010

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.8.2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrenzo 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
roksadustaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 20 mg roksadustaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia, soijalesitiinin jäämiä ja alluranpunainen AC -alumiinisulaa (E129).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

12x1 kalvopäällysteistä tablettia  
36x1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Tabletteja ei saa pureskella, murtaa tai murskata.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1574/001 12 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/21/1574/006 36 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

evrenzo 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrenzo 20 mg tabletit  
roksadustaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Astellas

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrenzo 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen roksadustaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 50 mg roksadustaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia, soijalesitiinin jäämiä ja alluranpunainen AC -alumiinisuolaa (E129).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

12x1 kalvopäällysteistä tablettia  
36x1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Tabletteja ei saa pureskella, murtaa tai murskata.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1574/002 12 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/21/1574/007 36 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

evrenzo 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrenzo 50 mg tabletit  
roksadustaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Astellas

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrenzo 70 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
roksadustaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 70 mg roksadustaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia, soijalesitiinin jäämiä ja alluranpunainen AC -alumiinisulaa (E129).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

12x1 kalvopäällysteistä tablettia  
36x1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Tabletteja ei saa pureskella, murtaa tai murskata.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1574/003 12 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/21/1574/008 36 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

evrenzo 70 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrenzo 70 mg tabletit  
roksadustaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Astellas

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrenzo 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen roksadustaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 100 mg roksadustaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia, soijalesitiinin jäämiä ja alluranpunainen AC -alumiinisuluaa (E129).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

12x1 kalvopäällysteistä tablettia  
36x1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Tabletteja ei saa pureskella, murtaa tai murskata.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1574/004 12 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/21/1574/009 36 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

evrenzo 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrenzo 100 mg tabletit  
roksadustaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Astellas

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrenzo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen roksadustaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 150 mg roksadustaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia, soijalesitiinin jäämiä ja alluranpunainen AC -alumiinisuolaa (E129).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

12x1 kalvopäällysteistä tablettia  
36x1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Tabletteja ei saa pureskella, murtaa tai murskata.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1574/005 12 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/21/1574/010 36 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

evrenzo 150 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrenzo 150 mg tabletit  
roksadustaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Astellas

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Evrenzo 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
**Evrenzo 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
**Evrenzo 70 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
**Evrenzo 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
**Evrenzo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
roksadustaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Evrenzo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Evrenzo-valmistetta
3. Miten Evrenzo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Evrenzo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Evrenzo on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Evrenzo on**

Evrenzo on lääke, joka suurentaa punasolujen ja hemoglobiinin määrää veressä. Sen vaikuttava aine on roksadustaatti.

#### **Mihin Evrenzo-valmistetta käytetään**

Evrenzo-valmistetta käytetään aikuispotilaille krooniseen munuaissairauteen liittyvän oireisen anemian hoitoon. Anemialla tarkoitetaan tilaa, jossa punasoluja on liian vähän ja hemoglobiiniarvo on liian matala. Tällöin elimistö ei välttämättä saa tarpeeksi happea. Anemian aiheuttamia oireita voivat olla esimerkiksi väsymys, heikotus tai hengenahdistus.

#### **Miten Evrenzo toimii**

Evrenzo-valmisteen vaikuttava aine, roksadustaatti, suurentaa elimistön HIF-pitoisuutta. HIF on aine, joka lisää punasolujen tuotantoa, kun elimistön happipitoisuus on pieni. HIF-pitoisuutta suurentamalla lääke lisää punasolujen tuotantoa ja suurentaa hemoglobiinin (happea kuljettava proteiini punasoluissa) määrää elimistössä. Tämä parantaa elimistön hapensaantia ja voi vähentää anemian oireita.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Evrenzo-valmistetta

### Älä ota Evrenzo-valmistetta

- jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkettä. Evrenzo sisältää soijalesitiiniä.
- jos olet allerginen roksadustaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet yli 6. kuulla raskaana (tätä lääkettä on syytä välttää myös raskauden alkuvaiheessa – ks. raskautta koskeva kohta).
- jos imetät.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Evrenzo-valmistetta:

- jos sairastat epilepsiaa tai sinulla on aikaisemmin ollut kouristuskohtauksia.
- jos sinulla ilmenee infektion merkkejä ja oireita, kuten kuumetta, hikoilua tai vilunväreitä, kurkkukipua, nenän vuotamista, hengenahdistusta, heikotusta, sekavuutta, yskää, oksentelua, ripulia tai vatsakipua, kirvelyä virtsaamisen yhteydessä, ihon punoitusta tai kipua tai haavaumia kehossa.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriö.

Krooninen munuaissairaus ja anemia voivat suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuoleman riskiä. Anemian hoitaminen on tärkeää. Lääkärisi seuraa hemoglobiiniarvoasi sekä lisäksi tarkistaa hoito-ohjelmasi, sillä myös anemian hoidolla ja anemiahoidosta toiseen siirtymisellä voi olla haitallinen vaikutus sydämen ja verisuoniston terveyteen.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa välittömästi:

- jos sinulle kehittyy veritulppia:
  1. jalkojen laskimoihin (syvä laskimotukos eli SLT); merkkejä voivat olla esimerkiksi jalkojen kipu ja/tai turvotus, krampit tai kyseisen jalan kuumotus
  2. keuhkoihin (keuhkoembolia eli KE); merkkejä voivat olla esimerkiksi äkillinen hengenahdistus, rintakipu (yleensä pahenee sisään hengittäessä), ahdistuneisuus, huimaus, pyörrytys tai pyörtyminen, sydämentykytys tai yskä (joskus veriyskökset)
  3. hemodialyysiä varten tehdyssä veritiessä (veritien tromboosi eli VAT) siten, että veritie ei toimi kunnolla; merkkejä voivat olla esimerkiksi veritietä ympäröivän ihon turvotus, punoitus, kovettuminen tai paksuuntuminen, nesteen tihkuminen veritien kohdasta, ei virtausvärinä ("svirri") tunnetta veritien kohdalla
- jos saat kouristuskohtauksen tai sinulla ilmenee kouristuskohtauksista ennakoivia oireita, kuten päänsärkyä, ärtynoisyyttä, pelontunnetta, sekavuutta tai epätavallisia tuntemuksia
- jos sinulla ilmenee infektion merkkejä ja oireita, kuten kuumetta, hikoilua tai vilunväreitä, kurkkukipua, nenän vuotamista, hengenahdistusta, heikotusta, sekavuutta, yskää, oksentelua, ripulia tai vatsakipua, kirvelyä virtsaamisen yhteydessä, ihon punoitusta tai kipua tai haavaumia kehossa.

Väärinkäyttö voi suurentaa verisolujen määrää ja aiheuttaa veren paksuuntumista. Tämä voi aiheuttaa henkeä uhkaavia häiriöitä sydämen tai verisuonten toiminnassa.

### Lapset ja nuoret

Evrenzo-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä sen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa.

### Muut lääkevalmisteet ja Evrenzo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Evrenzo voi vaikuttaa näiden lääkkeiden toimintaan tai nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Evrenzo-valmisteen toimintaan.



Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos olet ottanut tai parhaillaan otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- veren fosfaattipitoisuutta pienentävät lääkkeet (nk. fosfaatin sitoijat) tai muut kalsiumia, rautaa, magnesiumia tai alumiinia (nk. moniarvoisia kationeja) sisältävät lääkkeet tai ravintolisät, kuten sevelameerikarbonaatti tai kalsiumasettaatti. Evrenzo pitää ottaa vähintään 1 tunnin kuluttua tällaisten lääkkeiden tai ravintolisien ottamisesta. Muuten roksadustaatti ei imeydy elimistöön kunnolla.
- kihtilääke probenesidi
- kolesterolia alentavat lääkkeet, kuten simvastatiini, atorvastatiini tai rosuvastatiini (eli nk. statiinit) tai gemfibrotsiili
- muut anemian hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten erytropoiesia stimuloivat aineet (ESA).

Jos otat tavallisesti jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri voi muuttaa hoitoasi ja määrätä sinulle eri lääkkeen Evrenzo-hoidon ajaksi.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, ota yhteys lääkäriin. Evrenzo voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Evrenzo-hoitoa ei suositella raskauden ensimmäisten 6 kuukauden aikana, eikä sitä saa käyttää raskauden viimeisten 3 kuukauden aikana. Evrenzo-valmistetta käyttävien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Evrenzo-hoidon aikana ja vähintään viikon ajan viimeisen Evrenzo-annoksen ottamisen jälkeen. Jos käytät hormonaalista ehkäisyä, sinun on käytettävä myös jotakin estemenetelmää, kuten kondomia tai pessaaaria.

Älä imetä Evrenzo-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittykö Evrenzo rintamaitoon ja voiko se vahingoittaa vauvaa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Haittavaikutuksena voi esiintyä kouristuskohtauksia (ks. kohta 4).

### **Evrenzo sisältää laktoosia, soijalesitiiniä ja alluranpunainen AC -alumiinisuolaa**

Evrenzo sisältää sokeria (laktoosia), maapähkinän ja soijan (soijalesitiinin) jäämiä ja atsoväriainetta (alluranpunainen AC -alumiinisuolaa). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi tai olet allerginen maapähkinälle, soijalle tai atsoväriaineille, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Evrenzo-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri kertoo, mitä Evrenzo-annosta sinun pitää ottaa.

Lääkäri tarkistaa hemoglobiiniarvosi säännöllisesti ja suurentaa tai pienentää annosta hemoglobiiniarvojesi perusteella.

Evrenzo on tablettimuotoinen lääke, joka otetaan suun kautta.

### **Evrenzo-valmisteen ottaminen**

- Ota Evrenzo-annos kolme kertaa viikossa, ellei lääkäri ole ohjeistanut toisin.
- Älä koskaan ota Evrenzo-valmistetta peräkkäisinä päivinä.
- Ota Evrenzo aina samoina kolmena viikonpäivänä.
- Evrenzo voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai aterioiden välillä.
- Nielaise tabletit kokonaisina.
- Tabletteja ei saa pureskella, murtaa tai murskata.

Ota Evrenzo vähintään 1 tunnin kuluttua veren fosfaattipitoisuutta pienentävien lääkkeiden (nk. fosfaatin sitoijat) tai muiden kalsiumia, rautaa, magnesiumia tai alumiinia (nk. moniarvoisia kationeja) sisältävien lääkkeiden tai ravintolisien ottamisesta.

### **Antoaikataulu**

*Annostelu 3 kertaa viikossa*

Evrenzo toimitetaan läpipainopakkauksessa, joka sisältää lääkettä 4 viikoksi (12 tablettiä). Tabletit on jaettu 4 riviin. Jokainen rivi sisältää 1 viikon lääkkeet (3 tablettiä). Varmista, että otat jokaisen viikon tabletit aina samalta riviltä.

Annos vaihtelee tasolta 20 mg kolme kertaa viikossa enintään tasolle 400 mg kolme kertaa viikossa.

*Erilaiset annosvälit*

Poikkeustapauksessa (hemoglobiiniarvon perusteella) lääkäri voi päättää pienentää Evrenzo-annoksen 20 mg:aan kahdesti viikossa tai kerran viikossa. Tällöin lääkäri kertoo, minä viikonpäivinä annos pitää ottaa.

*Annokseen tarvitaan enemmän kuin 1 tabletti*

Useimmissa tapauksissa saat yhden läpipainopakkauksen kuukaudessa. Jos tarvitset täyteen annokseen enemmän kuin yhden läpipainopakkauksen, sinun on otettava annoksen ottamispäivinä tabletti kustakin läpipainopakkauksesta. Lääkäri kertoo, montako tablettiä sinun pitää ottaa ja milloin.

Lääkäri seuraa hemoglobiiniarvoasi ja saattaa keskeyttää hoidon tilapäisesti, jos hemoglobiiniarvo nousee liian korkeaksi. Älä aloita hoitoa uudelleen, ennen kuin lääkäri kehottaa tekemään niin. Lääkäri kertoo, mitä Evrenzo-annosta sinun pitää käyttää ja milloin hoito aloitetaan uudelleen.

### **Jos otat enemmän Evrenzo-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän tabletteja tai suuremman annoksen kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

### **Jos unohdat ottaa Evrenzo-valmistetta**

- Älä koskaan ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.
- Jos seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on yli 24 tuntia (1 vuorokausi), ota unohtunut annos mahdollisimman pian ja ota seuraava annos aikataulun mukaisena päivänä.
- Jos seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on alle 24 tuntia (1 vuorokausi): jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos aikataulun mukaisena päivänä.

### **Jos lopetat Evrenzo-valmisteen oton**

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Jotkin mahdolliset haittavaikutukset voivat olla vakavia. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:**

- veritulppa jalkojen laskimoissa (syvä laskimotukos eli SLT) (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
- veritulppa keuhkoissa (keuhkoembolia) (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)
- veritulppa hemodialyysiä varten tehdyssä veritiessä (veritien tromboosi eli VAT), joka tukkii veritien tai estää sen toiminnan, mikäli dialyysin veritienä käytetään fisteliä tai graftia (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- kouristuskohtaus ja kouristuskohtausta ennakoivat merkit (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
- verenmyrkytys eli vakava tai harvinaisissa tapauksissa henkeä uhkaava infektio (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
- ihon punoitusta ja hilseilyä suurilla kehon alueilla, mikä voi aiheuttaa kutinaa tai kipua (eksfoliativinen dermatiitti) (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

#### **Muut mahdolliset haittavaikutukset**

##### **Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)**

- kaliumarvon nousu
- korkea verenpaine (hypertensio)
- pahoinvointi
- ripuli
- nesteen kertymisestä johtuva turvotus raajoissa (perifeerinen edeema).

##### **Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)**

- univaikeudet (unettomuus)
- päänsärky
- oksentelu
- ummetus.

##### **Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)**

- veren korkea bilirubiinipitoisuus.

##### **Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)**

- kilpirauhasen toiminnan heikentyminen.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Evrenzo-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Evrenzo sisältää**

Evrenzo 20 mg:

- Vaikuttava aine on roksadustaatti. Yksi tabletti sisältää 20 mg roksadustaattia.

Evrenzo 50 mg:

- Vaikuttava aine on roksadustaatti. Yksi tabletti sisältää 50 mg roksadustaattia.

Evrenzo 70 mg:

- Vaikuttava aine on roksadustaatti. Yksi tabletti sisältää 70 mg roksadustaattia.

Evrenzo 100 mg:

- Vaikuttava aine on roksadustaatti. Yksi tabletti sisältää 100 mg roksadustaattia.

Evrenzo 150 mg:

- Vaikuttava aine on roksadustaatti. Yksi tabletti sisältää 150 mg roksadustaattia.

Muut aineet ovat:

- tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium (E468), povidoni (E1201), magnesiumstearaatti (E470b).
- kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), talkki (E553b), makrogoli (E1521), alluranpunainen alumiinisuoloa AC (E129), titaanidioksidi (E171), lesitiini (soija) (E322).

### **Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot**

Evrenzo 20 mg on punainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella painatus "20".

Evrenzo 50 mg on punainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella painatus "50".

Evrenzo 70 mg on punainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella painatus "70".

Evrenzo 100 mg on punainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella painatus "100".

Evrenzo 150 mg on punainen, mantelinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella painatus "150".

Evrenzo-tabletit ovat saatavilla yksittäispakatuissa PVC/alumiiniläpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 12 x 1 ja 36 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401300

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV**

## **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.