

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Evrenzo 20 mg plėvele dengtos tabletės  
Evrenzo 50 mg plėvele dengtos tabletės  
Evrenzo 70 mg plėvele dengtos tabletės  
Evrenzo 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Evrenzo 150 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Evrenzo 20 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg roksadustato (*roxadustatum*).

Evrenzo 50 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg roksadustato (*roxadustatum*).

Evrenzo 70 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje tabletėje yra 70 mg roksadustato (*roxadustatum*).

Evrenzo 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg roksadustato (*roxadustatum*).

Evrenzo 150 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg roksadustato (*roxadustatum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 40,5 mg laktozės, 0,9 mg alura raudonojo AC ir 0,21 mg sojų lecitino.

Kiekvienoje 50 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 101,2 mg laktozės, 1,7 mg alura raudonojo AC ir 0,39 mg sojų lecitino.

Kiekvienoje 70 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 141,6 mg laktozės, 2,1 mg alura raudonojo AC ir 0,47 mg sojų lecitino.

Kiekvienoje 100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 202,4 mg laktozės, 2,8 mg alura raudonojo AC ir 0,63 mg sojų lecitino.

Kiekvienoje 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 303,5 mg laktozės, 3,7 mg alura raudonojo AC ir 0,84 mg sojų lecitino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės (tabletės).

Evrenzo 20 mg tabletės

Raudonos, ovalo formos tabletės (apytikriai 8 mm × 4 mm), kurių vienoje pusėje įspaustas skaitmuo „20“.

#### Evrenzo 50 mg tabletės

Raudonos, ovalo formos tabletės (apytikriai 11 mm × 6 mm), kurių vienoje pusėje įspaustas skaitmuo „50“.

#### Evrenzo 70 mg tabletės

Raudonos, apvalios tabletės (apytikriai 9 mm), kurių vienoje pusėje įspaustas skaitmuo „70“.

#### Evrenzo 100 mg tabletės

Raudonos, ovalo formos tabletės (apytikriai 14 mm × 7 mm), kurių vienoje pusėje įspaustas skaitmuo „100“.

#### Evrenzo 150 mg tabletės

Raudonos, migdolo formos tabletės (apytikriai 14 mm × 9 mm), kurių vienoje pusėje įspaustas skaitmuo „150“.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Evrenzo skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems simptomine anemija, susijusia su lėtine inkstų liga (LIL).

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą roksadustatu turi pradėti gydytojas, turintis anemijos gydymo patirties. Prieš pradėdamas gydymą Evrenzo ir nusprendžiant padidinti dozę reikia įvertinti visas kitas anemijos priežastis.

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo amžiaus, lyties ir bendro ligos sunkumo; gydytojas turi būtinai įvertinti konkretaus paciento klinikinę eigą ir būklę. Be anemijos simptomų, vertinant konkretaus paciento klinikinę eigą ir būklę gali būti svarbūs tokie kriterijai kaip hemoglobino (Hb) koncentracijos mažėjimo greitis, ankstesnis atsakas į gydymą geležies preparatais ir rizika, kad prireiks eritrocitų perpylimo.

#### Dozavimas

Tinkamą roksadustato dozę reikia vartoti per burną tris kartus per savaitę ne iš eilės einančiomis dienomis.

Dozė parenkama individualiai, kad būtų pasiekta ir palaikoma tikslinė nuo 10 iki 12 g/dl Hb koncentracija, kaip aprašyta toliau.

Jei kliniškai reikšmingas Hb koncentracijos padidėjimas nepasiekiamas, gydymo roksadustatu nereikia tęsti ilgiau nei 24 gydymo savaites. Prieš pakartotinai skiriant Evrenzo reikia apsvarstyti ir šalinti kitas galimas nepakankamo atsako priežastis.

#### Pradinė dozė pradėdamas gydymą

Prieš pradėdamas gydymą reikia užtikrinti, kad būtų pakankamos geležies atsargos.

#### *Pacientai, kurie šiuo metu nėra gydomi eritropoezę stimuliuojančiu vaistiniu preparatu (ESV)*

Pacientams, kuriems pradėdamas anemijos gydymas ir kurie anksčiau nebuvo gydyti ESV, rekomenduojama pradinė roksadustato dozė yra po 70 mg tris kartus per savaitę, jei paciento svoris nesiekia 100 kg, ir po 100 mg tris kartus per savaitę, jei pacientas sveria 100 kg ar daugiau.

#### *Pacientai, kuriems keičiamas gydymas ESV*

Pacientams, kurie šiuo metu gydomi ESV, gydymą ESV galima pakeisti roksadustatu, tačiau dializuojamų pacientų, kurių būklė gydant ESV kitais atžvilgiais stabili, gydymo keitimas turi būti svarstomas, tik jei yra svarių klinikinių priežasčių (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dializuojamų pacientų, kurių būklė gydant ESV kitais atžvilgiais stabili, gydymo keitimas tirtas nebuvo. Sprendimas dėl šių pacientų gydymo roksadustatu turėtų būti priimtas atsižvelgiant į naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui.

Rekomenduojama pradinė roksadustato dozė priklauso nuo vidutinės ESV dozės, kuri buvo skiriama 4 savaites prieš pakeitimą (žr. 1 lentelę). Pirmoji roksadustato dozė turi pakeisti kitą suplanuotą šiuo metu vartojamo ESV dozę.

**1 lentelė. Pradinės roksadustato dozės, kurias tris kartus per savaitę turi vartoti gydymą ESV keičiantys pacientai**

Intraveninė arba poodinė darbepoetino alfa dozė (mikrogramais per savaitę)	Intraveninė arba poodinė epoetino dozė (TV per savaitę)	Intraveninė arba poodinė metoksipolietilenglikolepoetino beta dozė (mikrogramais per mėnesį)	Roksdustato dozė (miligramais tris kartus per savaitę)
Mažiau nei 25	Mažiau nei 5 000	Mažiau nei 80	70
Nuo 25 iki mažiau nei 40	Nuo 5 000 iki 8 000	Nuo 80 iki 120 imtinai	100
Nuo 40 iki 80 imtinai	Daugiau nei 8 000 iki 16 000 imtinai	Nuo daugiau nei 120 iki 200 imtinai	150
Daugiau nei 80	Daugiau nei 16 000	Daugiau nei 200	200

ESV: eritropoezę stimuliuojantis vaistinis preparatas

*Dozės koregavimas ir Hb stebėsena*

Individuali palaikomoji dozė svyruoja nuo po 20 mg iki po 400 mg tris kartus per savaitę (žr. skyrių *Didžiausia rekomenduojama dozė*). Hb koncentraciją reikia tirti kas dvi savaites, kol bus pasiekta ir taps stabili pageidaujama nuo 10 iki 12 g/dl Hb koncentracija, o vėliau – kas 4 savaites arba kai kliniškai reikalinga.

Roksdustato dozę galima palaipsniui didinti arba mažinti praėjus 4 savaitėms nuo gydymo pradžios ir vėliau kas 4 savaites, išskyrus atvejus, kai Hb koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl; tokiu atveju dozę reikia nedelsiant viena pakopa sumažinti. Koreguodami roksadustato dozę atsižvelkite į dabartinę Hb koncentraciją ir jos paskutinį pastarųjų 4 savaitų pokyčio greitį bei vadovaukitės dozės koregavimo pakopomis pagal 2 lentelėje aprašytą dozės koregavimo algoritmą.

Pakopinis dozės didinimas arba mažinimas turi būti atliekamas taikant iš šių dozių sudarytą seką: 20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (tik LIL sergantiems pacientams, kuriems atliekama dializė).

**2 lentelė. Dozės koregavimo taisyklės**

Hb pokytis per pastarąsias 4 savaites*	Dabartinė Hb koncentracija (g/dl)			
	Mažesnė nei 10,5	Nuo 10,5 iki 11,9	Nuo 12,0 iki 12,9	13,0 arba didesnė
Pokyčio vertė didesnė nei +1,0 g/dl	Keisti nereikia	Dozę sumažinti viena pakopa	Dozę sumažinti viena pakopa	Gydymą pertraukti, stebėti Hb koncentraciją.
Pokyčio vertė nuo -1,0 iki +1,0 g/dl	Dozę padidinti viena pakopa	Keisti nereikia	Dozę sumažinti viena pakopa	Kai Hb nesiels 12,0 g/dl, gydymą toliau tęsti skiriant dviem pakopomis sumažintą dozę
Pokyčio vertė didesnė nei -1,0 g/dl	Dozę padidinti viena pakopa	Dozę padidinti viena pakopa	Keisti nereikia	

Hb pokytis per pastarąsias 4 savaites*	Dabartinė Hb koncentracija (g/dl)			
	Mažesnė nei 10,5	Nuo 10,5 iki 11,9	Nuo 12,0 iki 12,9	13,0 arba didesnė

Roksdustato dozę galima keisti ne dažniau kaip kartą per 4 savaites, išskyrus atvejus, kai Hb koncentracija bet kuriuo metu per 4 savaičių laikotarpį padidėja daugiau kaip 2 g/dl; tokiu atveju dozę reikia nedelsiant viena pakopa sumažinti.

\*Hemoglobino (Hb) koncentracijos pokytis per pastarąsias 4 savaites = (dabartinė Hb vertė) – (prieš 4 savaites gauta ankstesnė Hb vertė).

Jei pacientui, jau vartojančiam mažiausią dozę (po 20 mg tris kartus per savaitę), dozę reikia mažinti papildomai, 20 mg dozę mažinkite sumažindami jos vartojimo dažnį iki dviejų kartų per savaitę, o ne laužydami tabletes. Jei dozę reikia sumažinti dar labiau, dozės vartojimo dažnį galima sumažinti iki vieno karto per savaitę.

#### *Palaiikomoji dozė*

Po to, kai tikslinė nuo 10 iki 12 g/dl Hb koncentracija taps stabili, Hb koncentraciją reikia toliau reguliariai stebėti ir laikytis dozės koregavimo taisyklių (žr. 2 lentelę).

#### *Pacientai, kuriems pradedama dializė gydymo roksadustatu metu*

LIL sergantiems pacientams, kuriems pradedama dializė gydymo roksadustatu metu, dozės specialiai koreguoti nereikia. Reikia laikytis įprastų dozės koregavimo taisyklių (žr. 2 lentelę).

#### *Roksdustato vartojimas kartu su induktoriais ar inhibitoriais*

Pradedant arba nutraukiant gretutinį gydymą stipriais CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) ar induktoriais (pvz., rifampicinu) arba UGT1A9 inhibitoriais (pvz., probenecidu): reikia reguliariai tirti Hb koncentraciją ir laikytis dozės koregavimo taisyklių (žr. 2 lentelę; taip pat žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

#### *Didžiausia rekomenduojama dozė*

Pacientai, kuriems dializė nėra atliekama, turi neviršyti po 3 mg/kg kūno svorio arba po 300 mg tris kartus per savaitę vartojamos roksadustato dozės, atsižvelgiant į tai, kuri iš jų yra mažesnė.

Pacientai, kuriems dializė yra atliekama, turi neviršyti po 3 mg/kg kūno svorio arba po 400 mg tris kartus per savaitę vartojamos roksadustato dozės, atsižvelgiant į tai, kuri iš jų yra mažesnė.

#### *Praleista dozė*

Jei dozę praleidus iki kitos suplanuotos dozės liko daugiau nei viena para, praleistą dozę reikia kuo greičiau suvartoti. Jei iki kitos suplanuotos dozės lieka ne daugiau kaip viena para, praleistos dozės reikia nebevertoti, o kitą dozę reikia suvartoti kitą suplanuotą dieną. Kiekvienu atveju po to reikia toliau laikytis įprasto dozavimo grafiko.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi asmenys*

Senyviems pacientams pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### *Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, roksadustatą reikia skirti atsargiai. Pradedant gydymą pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), pradinę dozę reikia sumažinti perpus arba iki tokios, kuri būtų arčiausiai pusinės pradinės dozės. Evrenzo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), nes jo saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai neįvertintas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Vaikų populiacija*

Roksdustato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Evrenzo plėvele dengtos tabletės vartojamos per burną su maistu ar nevalgius. Tabletę reikia nuryti visą. Jos negalima kramtyti, laužyti ar traiškyti, nes apie tokį vartojimą nėra klinikinių duomenų, ir dėl to, kad būtų apsaugoma šviesai jautrios tabletės šerdis nuo fotodegradacijos.

Tabletes reikia išgerti praėjus bent 1 valandai po fosfatus prijungiančių vaistinių preparatų (išskyrus lantaną) arba kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra daugiavalienčių katijonų (kaip antai kalcio, geležies, magnio ar aliuminio), suvartojimo (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Evrenzo negalima vartoti:

- jei yra padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- trečiojo nėštumo trimestro metu (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius);
- žindymo metu (žr. 4.6 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Širdies ir kraujagyslių ligų bei mirtingumo rizika

Remiantis gydymo roksadustatu ir gydymo ESV tiesioginio palyginimo duomenimis apskaičiuota, kad apskritai šių dviejų gydymo būdų atveju širdies ir kraujagyslių ligų bei mirtingumo rizika yra panaši (žr. 5.1 skyrių). Kadangi nedializuojamiems pacientams, kurie serga su LIL susijusia anemija, šios rizikos lyginant su placebo pakankamai patikimai įvertinti nepavyko, sprendimas tokius pacientus gydyti roksadustatu turi būti pagrįstas panašiais įvertinimais, kokie būtų atliekami prieš gydant ESV. Be to, buvo nustatyti keli veiksniai, galintys kelti šią riziką, įskaitant nereagavimą į gydymą ir ESV gydomų dializuojamų pacientų, kurių būklė stabili, gydymo pakeitimą (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius). Jei pacientas nereaguoja į gydymą, gydymo roksadustatu nereikėtų tęsti ilgiau kaip 24 savaites nuo gydymo pradžios (žr. 4.2 skyrių). Apie dializuojamų pacientų, kurių būklė gydant ESV kitais atžvilgiais stabili, gydymo keitimą turėtų būti svarstoma tik tada, kai tam yra sviri klinikinė priežastis (žr. 4.2 skyrių). Nedializuojamiems pacientams, kurių būklė gydant ESV stabili, sergantiems su LIL siejama anemija, šios rizikos nebuvo galima įvertinti, nes šie pacientai tirti nebuvo. Sprendimas dėl šių pacientų gydymo roksadustatu, turėtų būti priimtas atsižvelgiant į naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui.

#### Tromboziniai kraujagyslių reiškiniai

Reikia kruopščiai įvertinti trombozinių kraujagyslių reiškinų (TKR) rizikos, apie kurią buvo pranešta, ir naudos, kurią duotų gydymas roksadustatu, santykį, ypač gydant pacientus su jau esamais TKR rizikos veiksniais, įskaitant nutukimą ir ankstesnius TKR (pvz., giliųjų venų trombozės [GVT] ir plaučių embolijos [PE]) atvejus. Buvo pranešta, kad klinikinių tyrimų metu giliųjų venų trombozė pacientams pasireiškė dažnai, o plaučių embolija – nedažnai. Daugelis GVT ir PE reiškinų buvo sunkūs.

Buvo pranešta apie kraujagyslės prieigos trombozę (KPT) kaip apie klinikinių tyrimų metu labai dažnai LIL sergantiems pacientams, kuriems atliekama dializė, nustatytą reiškinį (žr. 4.8 skyrių).

Tarp LIL sergančių pacientų, kuriems atliekama dializė ir kurie buvo gydomi roksadustatu, KPT dažnis buvo didžiausias per pirmąsias 12 savaičių nuo gydymo pradžios, kai Hb vertė buvo didesnė nei 12 g/dl, o Hb koncentracija per 4 savaites padidėjo daugiau nei 2 g/dl. Rekomenduojama stebėti Hb koncentraciją ir koreguoti dozę pagal dozės koregavimo taisyklės (žr. 2 lentelę), kad Hb koncentracija neviršytų 12 g/dl ir per 4 savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl.

Pacientus, kuriems pasireiškia TKR požymių ir simptomų, reikia nedelsiant iširti ir gydyti taikant standartinius gydymo metodus. Sprendimą pertraukti ar nutraukti gydymą reikia priimti remiantis naudos ir rizikos santykio konkrečiam pacientui įvertinimu.

#### Traukuliai

Apie traukulius buvo pranešta kaip apie dažną klinikinių tyrimų metu roksadustatą vartojusiems pacientams pasitaikiusį reiškinį (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė traukulių (konvulsijų ar priepuolių), epilepsija ar sveikatos sutrikimų, susijusių su polinkiu į traukulius (pvz., centrinės nervų sistemos (CNS) infekcijų), roksadustatą reikia vartoti atsargiai. Sprendimą pertraukti ar nutraukti gydymą reikia priimti remiantis naudos ir rizikos santykio konkrečiam pacientui įvertinimu.

#### Sunkios infekcijos

Sunkios infekcijos, apie kurias buvo pranešama dažniausiai, buvo pneumonija ir šlapimo takų infekcijos. Pacientus, kuriems pasireiškia infekcijos požymių ir simptomų, reikia nedelsiant iširti ir gydyti taikant standartinius gydymo metodus.

#### Sepsis

Sepsis buvo viena iš dažniausiai pasireiškusių sunkių infekcijų, kuri kai kuriais atvejais baigėsi mirtimi. Pacientai, kuriems pasireiškia sepsio požymių ir simptomų (pvz., visame kūne plintanti infekcija su žemu kraujospūdžiu ir galimu ūminiu organų funkcijos nepakankamumu), turi būti nedelsiant iširti ir gydomi taikant standartinius gydymo metodus.

#### Antrinė hipotirozė

Vartojant roksadustatą, buvo pranešta apie antrinės hipotirozės atvejus (žr. 4.8 skyrių). Šios reakcijos buvo grįžtamos nutraukus roksadustato vartojimą. Kai kliniškai reikalinga, rekomenduojama stebėti skydliaukės funkciją.

#### Nepakankamas atsakas į gydymą

Jei atsakas į gydymą roksadustatu nepakankamas, reikia nedelsiant ieškoti priežastinių veiksnių. Reikia pašalinti maistinių medžiagų trūkumą. Eritropoetinį atsaką taip pat gali slopinti lydinčios infekcijos, slaptasis kraujavimas, hemolizė, sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė. Vertinant taip pat reikia atsižvelgti į retikulocitų skaičių. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, reikia apsvarstyti kaulų čiulpų tyrimų poreikį. Jei nepakankamo atsako į gydymą priežasties, kurią būtų galima pašalinti, nėra, gydymo Evrenzo nereikia tęsti ilgiau nei 24 gydymo savaites.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), roksadustatą reikia skirti atsargiai. Evrenzo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 5.2 skyrių).

#### Nėštumas ir kontracepcijos priemonės

Roksdustato negalima pradėti vartoti moterims, planuojančioms pastoti, nėštumo metu arba kai nėštumo metu diagnozuojama su LIL susijusi anemija. Tokiais atvejais prirėikus reikia pradėti alternatyvų gydymą. Jei moteris pastoja vartodama roksadustatą, gydymą reikia nutraukti ir prirėikus pradėti alternatyvų gydymą. Vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent savaitę nuo paskutinės Evrenzo dozės vartojimo (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

#### Netinkamas vartojimas

Vartojant netinkamai gali pernelyg padidėti eritrocitų užimamas tūris kraujyje. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

### Pagalbinės medžiagos

Evrenzo sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Evrenzo sudėtyje yra alura raudonojo AC (žr. 6.1 skyrių), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Evrenzo sudėtyje yra sojų lecitino pėdsakų. Pacientams, kurie yra alergiški žemės riešutams ar sojai, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Kitų vaistinių preparatų poveikis roksadustatui

*Fosfatus prijungiantys vaistiniai preparatai ir kiti vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra daugiavalenčių katijonų*

Roksdustatą sveikiems tiriamiesiems skiriant kartu su fosfatus prijungiančiais vaistiniais preparatais sevelamero karbonatu arba kalcio acetatu, roksadustato AUC sumažėjo atitinkamai 67 % ir 46 %, o  $C_{max}$  – 66 % ir 52 %. Roksdustatas gali sudaryti chelatą su daugiavalenčiais katijonais, tokiais kaip fosfatus prijungiantys vaistiniai preparatai, ar kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies, magnio arba aliuminio. Fosfatus prijungiančių vaistinių preparatų dozę vartojant ne vienu metu (bent su 1 valandos pertrauka), jie neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio roksadustato ekspozicijai pacientams, sergantiems LIL. Roksdustatą reikia vartoti praėjus ne mažiau kaip 1 valandai nuo fosfatus prijungiančių vaistinių preparatų ar kitų vaistinių preparatų ar papildų, kurių sudėtyje yra daugiavalenčių katijonų, vartojimo (žr. 4.2 skyrių). Šis apribojimas netaikomas lantano karbonatui, nes roksadustato skiriant kartu su lantano karbonatu kliniškai reikšmingų roksadustato ekspozicijos plazmoje pokyčių nenustatyta.

### *CYP2C8 arba UGT1A9 aktyvumo modifikatoriai*

Roksdustatas yra CYP2C8 ir UGT1A9 substratas. Roksdustatą sveikiems tiriamiesiems skiriant kartu su gemfibroziliu (CYP2C8 ir OATP1B1 inhibitoriumi) arba probenecidu (UGT ir OAT1 / OAT3 inhibitoriumi), roksadustato AUC padidėjo 2,3 karto, o  $C_{max}$  – 1,4 karto. Kai pradodate arba nutraukiate gretutinį gydymą gemfibroziliu, probenecidu ar kitais stipriais CYP2C8 inhibitoriais arba induktoriais ar kitais stipriais UGT1A9 inhibitoriais, stebėkite Hb koncentraciją. Roksdustato dozę koreguokite pagal dozės koregavimo taisyklės (žr. 2 lentelę), remdamiesi Hb koncentracijos stebėsenos rezultatais.

### Roksdustato poveikis kitiems vaistiniams preparatams

#### *OATP1B1 arba BCRP substratai*

Roksdustatas yra BCRP ir OATP1B1 inhibitorius. Šie nešikliai yra svarbūs pasisavinant ir šalinant statinus žarnyne ir kepenyse. Sveikiems tiriamiesiems kartu skiriant 200 mg roksadustato su simvastatinu, simvastatino AUC ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 1,8 ir 1,9 karto, o simvastatino rūgšties (simvastatino veikliojo metabolito) AUC ir  $C_{max}$  – atitinkamai 1,9 ir 2,8 karto. Simvastatino ir simvastatino rūgšties koncentracija taip pat padidėjo, kai simvastatinas buvo vartojamas 2 valandas prieš roksadustato vartojimą arba praėjus 4 ar 10 valandų po jo. 200 mg roksadustato pavartojus kartu su rozuvastatinu, rozuvastatino AUC ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 2,9 ir 4,5 karto. 200 mg roksadustato pavartojus kartu su atorvastatinu, atorvastatino AUC ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 2,0 ir 1,3 karto.

Sąveika su kitais statiniais taip pat yra tikėtina. Kai statinus skiriate kartu su roksadustatu, atsižvelkite į šią sąveiką, stebėkite su statiniais susijusias nepageidaujamas reakcijas ir poreikį sumažinti statinų dozę. Spręsdami dėl tinkamos statinų dozės atskiriems pacientams remkitės statinų skyrimo informacija.

Roksdustatas gali padidinti kitų vaistinių preparatų, kurie yra BCRP arba OATP1B1 substratai, ekspoziciją plazmoje. Stebėkite dėl galimų kartu vartojamų vaistinių preparatų nepageidaujamų reakcijų ir atitinkamai koreguokite dozę.

### Roksdustatas ir ESV

Roksdustato nerekomenduojama skirti kartu su ESV, nes jų derinys neištirtas.



#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas, vaisingo amžiaus moterys ir kontraceptinės priemonės

Duomenų apie roksadustato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Roksdustato negalima vartoti trečiojo nėštumo trimestro metu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Roksdustato nerekomenduojama vartoti pirmojo ir antrojo nėštumo trimestro metu (žr. 4.4 skyrių). Jei moteris pastoja vartodama Evrenzo, gydymą reikia nutraukti ir prireikus pradėti alternatyvų gydymą (žr. 4.3 skyrių).

##### Žindymas

Nežinoma, ar roksadustatas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad roksadustatas išsiskiria į gyvūnų pieną (detaliau žr. 5.3 skyrių). Evrenzo negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

##### Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais metu roksadustato poveikis patinų ir patelių vaisingumui nenustatytas, tačiau buvo pastebėta žiurkių patinų reprodukcinį organų pokyčių. Galimas roksadustato poveikis vyrų vaisingumui šiuo metu nežinomas. Skiriant patelei toksišką dozę pastebėtas didesnis embrionų žūties atvejų skaičius (žr. 5.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti labai veiksmingas kontraceptines priemones gydymo metu ir paskui bent savaitę nuo paskutinės Evrenzo dozės vartojimo.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Roksdustatas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gauta pranešimų apie traukulius gydymo Evrenzo metu (žr. 4.4 skyrių), todėl vairuojant ar valdant mechanizmus reikia būti atsargiems.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo savybių santrauka

Evrenzo saugumas buvo įvertintas 3 542 nuo dializės nepriklausomiems (NDN) pacientams ir 3 353 nuo dializės priklausomiems (NDP) pacientams, kurie sirgo anemija bei LIL ir suvartojo bent vieną roksadustato dozę.

Dažniausios ( $\geq 10\%$ ) su roksadustatu susijusios nepageidaujamos reakcijos yra hipertenzija (13,9%), kraujagyslės prieigos trombozė (12,8%), viduriavimas (11,8%), periferinė edema (11,7%), hiperkalemija (10,9%) ir pykinimas (10,2%).

Dažniausios ( $\geq 1\%$ ) sunkios su roksadustatu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo sepsis (3,4%), hiperkalemija (2,5%), hipertenzija (1,4%) ir giliųjų venų trombozė (1,2%).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir (arba) remiantis patirtimi, gauta po vaistinio preparato pateikimo į rinką, pastebėtos nepageidaujamos reakcijos išvardytos šiame skyriuje pagal dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai retas ( $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

### 3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Sepsis
Endokrininiai sutrikimai	Dažnis nežinomas	Antrinė hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hiperkalemija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Traukuliai, galvos skausmas
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hipertenzija, kraujagyslės prieigos trombozė (KPT) <sup>1</sup>
	Dažnas	Giliųjų venų trombozė (GVT)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas, viduriavimas
	Dažnas	Vidurių užkietėjimas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnis nežinomas	Generalizuotas eksfoliacinis dermatitas (GED)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Hiperbilirubinemija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Plaučių embolija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Periferinė edema
Tyrimai	Dažnis nežinomas	Sumažėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono (angl. <i>thyroid stimulating hormone, TSH</i> ) kiekis kraujyje

<sup>1</sup>Ši nepageidaujama reakcija susijusi su LIL sergančiais pacientais, kuriems gydymo roksadustatu metu taikoma dializė.

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Tromboziniai kraujagyslių reiškiniai*

LIL sergantiems pacientams, kuriems dializė nebuvo atliekama, GVT pasireiškė nedažnai: 1,0 % pacientų roksadustato grupėje (0,6 paciento, kuriam pasireiškė reiškinį per 100 paciento ekspozicijos metų) ir 0,2 % pacientų placebo grupėje (0,2 paciento, kuriam pasireiškė reiškinį per 100 paciento ekspozicijos metų). LIL sergantiems pacientams, kuriems dializė buvo atliekama, GVT pasireiškė 1,3 % pacientų roksadustato grupėje (0,8 paciento, kuriam pasireiškė reiškinį per 100 paciento ekspozicijos metų) ir 0,3 % pacientų ESV grupėje (0,1 paciento, kuriam pasireiškė reiškinį per 100 paciento ekspozicijos metų) (žr. 4.4 skyrių).

LIL sergantiems pacientams, kuriems dializė nebuvo atliekama, plaučių embolija buvo nustatyta 0,4 % pacientų roksadustato grupėje (0,2 paciento, kuriam pasireiškė reiškinį per 100 paciento ekspozicijos metų) ir 0,2 % pacientų placebo grupėje (0,1 paciento, kuriam pasireiškė reiškinį per 100 paciento ekspozicijos metų). LIL sergantiems pacientams, kuriems dializė buvo atliekama, plaučių embolija buvo nustatyta 0,6 % pacientų roksadustato grupėje (0,3 paciento, kuriam pasireiškė reiškinį per 100 paciento ekspozicijos metų) ir 0,5 % pacientų ESV grupėje (0,3 paciento, kuriam pasireiškė reiškinį per 100 paciento ekspozicijos metų) (žr. 4.4 skyrių).

LIL sergantiems pacientams, kuriems dializė buvo atliekama, kraujagyslės prieigos trombozė buvo nustatyta 12,8 % pacientų roksadustato grupėje (7,6 paciento, kuriam pasireiškė reiškinių per 100 paciento ekspozicijos metų) ir 10,2 % pacientų ESV grupėje (5,4 paciento, kuriam pasireiškė reiškinių per 100 paciento ekspozicijos metų) (žr. 4.4 skyrių).

#### *Traukuliai*

LIL sergantiems pacientams, kuriems dializė nebuvo atliekama, traukuliai pasireiškė 1,1 % pacientų roksadustato grupėje (0,6 paciento, kuriam pasireiškė reiškinių per 100 paciento ekspozicijos metų) ir 0,2 % pacientų placebo grupėje (0,2 paciento, kuriam pasireiškė reiškinių per 100 paciento ekspozicijos metų) (žr. 4.4 skyrių).

LIL sergantiems pacientams, kuriems dializė buvo atliekama, traukuliai pasireiškė 2,0 % pacientų roksadustato grupėje (1,2 paciento, kuriam pasireiškė reiškinių per 100 paciento ekspozicijos metų) ir 1,6 % pacientų ESV grupėje (0,8 paciento, kuriam pasireiškė reiškinių per 100 paciento ekspozicijos metų) (žr. 4.4 skyrių).

#### *Sepsis*

LIL sergantiems pacientams, kuriems dializė nebuvo atliekama, sepsis buvo nustatytas 2,1 % pacientų roksadustato grupėje (1,3 paciento, kuriam pasireiškė reiškinių per 100 paciento ekspozicijos metų) ir 0,4 % pacientų placebo grupėje (0,3 paciento, kuriam pasireiškė reiškinių per 100 paciento ekspozicijos metų). Pacientams, kuriems dializė buvo atliekama, sepsis buvo nustatytas 3,4 % pacientų roksadustato grupėje (2,0 paciento, kuriam pasireiškė reiškinių per 100 paciento ekspozicijos metų) ir 3,4 % pacientų ESV grupėje (1,8 paciento, kuriam pasireiškė reiškinių per 100 paciento ekspozicijos metų) (žr. 4.4 skyrių).

#### *Odos reakcijos*

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešta apie generalizuotą eksfoliacinį dermatitą, viena iš sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR), ir buvo nustatytas jo ryšys su gydymu roksadustatu (dažnis nežinomas).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Viena supraterapinė 5 mg/kg (iki 510 mg) roksadustato dozė, skiriama sveikiems tiriamiesiems, buvo susijusi su trumpalaikiu širdies susitraukimų dažnio padidėjimu, padažnėjusiais lengvu ar vidutinio stiprumo raumenų ir skeleto skausmu, galvos skausmu, sinusine tachikardija ir, rečiau, žemu kraujospūdžiu. Visi šie reiškiniai buvo nesunkūs. Perdozavus roksadustato, Hb koncentracija gali padidėti virš pageidaujamo lygio (10-12 g/dl); tokiu atveju gydymą roksadustatu reikia nutraukti arba sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių) bei kruopščiai stebėti ir gydyti, kai kliniškai reikalinga. Roksadustatas ir jo metabolitai nėra reikšmingai pašalinami hemodializės būdu (žr. 5.2 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antianeminiai preparatai, kiti antianeminiai preparatai, ATC kodas – B03XA05.

### Veikimo mechanizmas

Roksdustatas yra hipoksijos skatinamas veiksnys, prolihidroksilazės inhibitorius (angl. *hypoxia-inducible factor, prolyl hydroxylase inhibitor; HIF-PHI*). HIF-PH fermentų veikimas kontroliuoja viduląstelinį HIF lygį. HIF yra transkripcijos veiksnys, reguliuojantis eritropoezėje dalyvaujančių genų raišką. HIF mechanizmo aktyvinimas yra svarbus adaptaciniam atsakui į hipoksiją, kad būtų gaminama daugiau eritrocitų. Roksdustatas, grįžtamuju būdu slopindamas HIF-PH, stimuliuoja koordinuotą eritropoezės atsaką, kuris apima endogeninio eritropoetino (EPO) kiekio padidėjimą plazmoje, geležies pernašos baltymų reguliavimą ir hepcidino (geležį reguliuojančio baltymo, kurio kiekis LIL pacientams padidėja esant uždegimui) kiekio sumažinimą. Dėl to pagerėja geležies biologinis prieinamumas, padidėja Hb gamyba ir padidėja eritrocitų masė.

### Farmakodinaminis poveikis

#### *Poveikis QTc ir širdies susitraukimų dažniui*

Išsamus QT (TQT) tyrimas su sveikais tiriamaisiais, kuriems buvo skirta viena terapinė 2,75 mg/kg roksadustato dozė ir viena supraterapinė 5 mg/kg (iki 510 mg) roksadustato dozė, parodė, kad QTc intervalas nepailgėjo. Tas pats išsamus QT tyrimas parodė pagal placebo koreguotą širdies susitraukimų dažnio padidėjimą, kuris siekė iki 9-10 susitraukimų per minutę po 8-12 val. nuo 2,75 mg/kg dozės suvartojimo ir 15-18 susitraukimų per minutę po 6-12 val. nuo 5 mg/kg dozės suvartojimo.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### *Su LIL susijusios anemijos tyrimų programa*

Roksdustato veiksmingumas ir saugumas buvo bent 52 savaites vertinamas visame pasaulyje vykdytoje III fazės tyrimų programoje, kurią sudarė 8 daugiacentriai, atsitiktinių imčių tyrimai su LIL bei anemija sergančiais ir nuo dializės nepriklausomais (NDN) bei nuo dializės priklausomais (NDP) pacientais (žr. 4 lentelę).

Trys su 3-5 stadijos LIL sergančiais NDN pacientais atlikti tyrimai buvo dvigubai koduoti ir placebo kontroliuojami (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001), o vienas – atvirasis ir ESV kontroliuojamas tyrimas (DOLOMITES, 1517-CL-0610), kuriame kaip palyginamasis vaistinis preparatas buvo naudojamas darbepoetinas alfa. Visuose NDN pacientų tyrimuose buvo vertinamas veiksmingumas ir saugumas ESV negydytiems pacientams, koreguojant Hb koncentraciją ir ją vėliau išlaikant tiksliniame nuo 10 iki 12 g/dl intervale (Hb koregavimo vertinimas).

Keturių atvirųjų ESV kontroliuojamų NDP pacientų tyrimų (kontrolinis vaistinis preparatas: epoetinas alfa ir (arba) darbepoetinas alfa), atliktų su pacientais, kuriems atliekama hemodializė arba peritoninė dializė, metu buvo vertinamas veiksmingumas ir saugumas skirtingais aspektais:

- atliekant Hb koncentracijos koregavimą (HIMALAYAS, FGCL-4592-063);
- ankstesnio gydymo ESV pakeitimo aspektu, kai pacientams keičiamas gydymas ESV, kad Hb koncentraciją būtų galima išlaikyti tiksliniame intervale (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064);
- arba derinant Hb koncentracijos koregavimo ir ankstesnio gydymo ESV pakeitimo aspektus (ROCKIES, D5740C00002).

NDN tyrimuose pacientai sirgo 3-5 stadijos LIL ir jiems dializė nebuvo atliekama. Visų pacientų Hb koncentracijos vidurkis buvo  $\leq 10,0$  g/dl, išskyrus DOLOMITES tyrime (1517-CL-0610) dalyvavusius pacientus, į kurių buvo leidžiama įtraukti esant  $\leq 10,5$  g/dl Hb koncentracijos vidurkiui. Buvo reikalaujama, kad feritino kiekis būtų  $\geq 30$  ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060),  $\geq 50$  ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) arba  $\geq 100$  ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Išskyrus tyrimo (OLYMPUS, D5740C00001) dalyvius, kurie galėjo būti gydyti ESV iki atsitiktinės atrankos likus ne mažiau kaip 6 savaitėms, pacientams negalėjo būti taikomas joks gydymas ESV per 12 savaičių iki atsitiktinės atrankos.

NDP tyrimuose dalyvavę pacientai turėjo būti dializuojami: į PYRENEES tyrimą (1517-CL-0613) buvo įtraukti nuolatiniai NDP pacientai, kurie buvo apibrėžti kaip pacientai, kuriems dializės buvo

atliekamos ilgiau nei 4 mėnesius; į HIMALAYAS tyrimą (FGCL-4592-063) buvo įtraukti atsitiktiniai (AT) NDP pacientai, kurie buvo apibrėžti kaip pacientai, kuriems dializės buvo atliekamos  $\geq 2$  savaites, tačiau  $\leq 4$  mėnesius. Į SIERRAS (FGCL-4592-064) ir ROCKIES tyrimus (D5740C00002) buvo įtraukti tiek NDP pacientai, kuriems dializės buvo atliekamos nuolat (apytikriai nuo 80 % iki 90 %), tiek atsitiktiniai NDP pacientai (apytikriai nuo 10 % iki 20 %). Buvo reikalaujama, kad visų pacientų feritino kiekis būtų  $\geq 100$  ng/ml. Visi pacientai turėjo būti bent 8 savaites iki atsitiktinės atrankos vartoję intraveninius arba poodinius ESV. Šis reikalavimas nebuvo numatytas HIMALAYAS tyrime (FGCL-4592-063) dalyvavusiems pacientams, nes pacientai, kuriems per 12 savaitių iki atsitiktinės atrankos buvo taikomas bet koks gydymas ESV, į jį nebuvo įtraukti.

Gydant roksadustatu buvo laikomasi 4.2 skyriuje aprašytų dozavimo nurodymų principų.

Atskirų tyrimų roksadustato ir kontrolinių grupių tiriamųjų demografiniai duomenys ir visi pradiniai rodikliai buvo panašūs. Tiriamųjų amžiaus mediana atliekant atsitiktinę atranką buvo nuo 55 iki 69 metų; nuo 16,6 % iki 31,1 % tiriamųjų priklausė 65–74 amžiaus grupei, o nuo 6,8 % iki 35 % buvo  $\geq 75$  amžiaus. Pacientų moterų procentinė dalis svyravo nuo 40,5 % iki 60,7 %. Tyrimuose plačiausiai atstovautos rasės buvo baltaodžių, juodaodžių arba afroamerikiečių ir azijiečių. Dažniausia LIL etiologija buvo diabetinė ir hipertenzinė nefropatija. Hb koncentracijos mediana svyravo nuo 8,60 iki 10,78 g/dl. Maždaug 50-60 % NDN pacientų ir 80-90 % NDP pacientų geležies kiekis tyrimo pradžioje buvo pakankamas.

Septynių III fazės tyrimų (trijų NDN ir keturių NDP) duomenys buvo sujungti į dvi atskiras populiacijas (žr. 4 lentelę).

Į jungtinę NDN grupę buvo įtraukti trijų placebo kontroliuojamų NDN pacientų tyrimų duomenys (2 386 pacientai, vartoję roksadustato, ir 1 884 pacientai, vartoję placebo). DOLOMITES III fazės ESV kontroliuojamo NDN tyrimo duomenys (1517-CL-0610; 323 pacientai, vartoję roksadustato, ir 293 pacientai, vartoję darbepoetino alfa) į bendrą NDN analizę nėra įtraukti, nes šis tyrimas yra vienintelis su NDN populiacija atliktas atvirasis, veikliuoju preparatu kontroliuojamas tyrimas.

Į jungtinę NDP grupę buvo įtraukti keturių ESV kontroliuojamų NDP tyrimų duomenys (2 354 pacientai, vartoję roksadustato; 2 360 pacientų, vartojusių ESV [epoetino alfa ir (arba) darbepoetino alfa]). Atsižvelgiant į du skirtingus gydymo pobūdžius, jungtinėje NDP grupėje buvo išskirti du pogrupiai:

- NDP populiacijos pacientai, kuriems dializė buvo atliekama ilgiau nei 2 savaites, tačiau trumpiau nei 4 mėnesius, buvo įvardyti atsitiktiniais (AT) NDP pacientais (AT NDP grupė), o jų gydymo poveikio vertinimo aspektas buvo Hb koncentracijos koregavimas;
- NDP pacientai, kurių dializės trukmė viršijo šią keturių mėnesių ribą, buvo įvardyti nuolatiniais NDP pacientais (nuolatinų NDP pacientų grupė), o jų gydymo poveikio vertinimo aspektas buvo ankstesnio gydymo ESV pakeitimas.

#### 4 lentelė. Roksadustato III fazės tyrimų, atliktų su anemija susijusia su LIL sergančiais pacientais, programos apžvalga

Tyrimai su NDN pacientais				
	Placebu kontroliuojami tyrimai (NDN grupė)			ESV kontrolė (darbepoetinas alfa)
Vertinimo aspektas	Hb koncentracijos koregavimas			
Tyrimas	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Atsitiktinių imčių (roksadustatas / palyginamasis vaistinis preparatas)	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
Tyrimai su NDP pacientais				

	ESV kontroliuojami tyrimai (NDP grupė) (epoetinas alfa arba darbepoetinas alfa)			
<b>Vertinimo aspektas</b>	Ankstesnio gydymo ESV pakeitimas		Hb koncentracijos koregavimas	Ankstesnio gydymo ESV pakeitimas ir Hb koncentracijos koregavimas
<b>Tyrimas</b>	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
<b>Atsitiktinių imčių (roksadustatas / palyginamasis vaistinis preparatas)</b>	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1 048/1 053)

NDP: nuo dializės priklausomi pacientai; ESV: eritropoezę stimuliuojantis vaistinis preparatas; Hb: hemoglobinas; NDN: nuo dializės nepriklausomi pacientai.

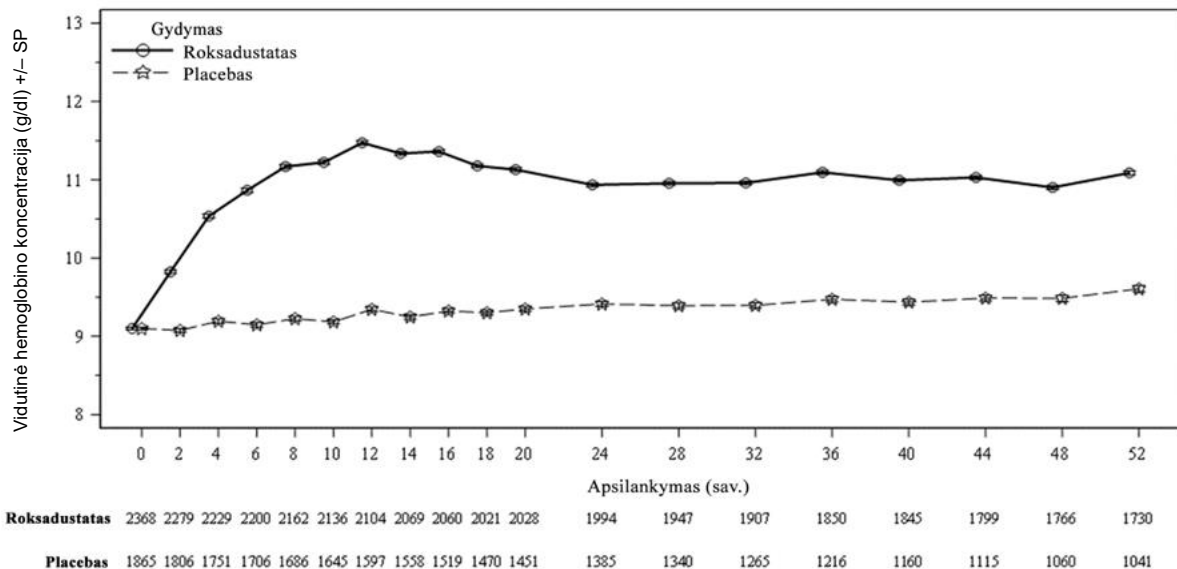
*NDN LIL pacientai*

*Veiksmingumo rezultatai*

*Hb koncentracijos kitimas gydant*

Klinikinių tyrimų metu roksadustatas buvo veiksmingas pasiekiant ir palaikant tikslią Hb koncentraciją (10-12 g/dl) su LIL susijusia anemija sergantiems pacientams, kuriems neatliekama dializė (žr. 1 pav.).

**1 paveikslas. Vidutinė (SP) Hb koncentracija (g/dl) laiko atžvilgiu iki 52 savaitės (VAG); NDN grupė (Hb koncentracijos koregavimas)**



VAG: visos analizės grupė; Hb: hemoglobinas; NDN: nuo dializės nepriklausomi pacientai; SP: standartinė paklaida.

*Pagrindinės Hb veiksmingumo vertinamosios baigtys NDN LIL pacientams*

Tarp NDN pacientų, kuriems reikėjo gydyti anemiją siekiant pakoreguoti Hb koncentraciją, pacientų, kuriems Hb atsakas buvo pasiektas per pirmąsias 24 savaites, dalis buvo didesnė roksadustato grupėje (80,2 %), palyginti su placebo grupe (8,7 %). Roksadustato grupėje iki 28-36 savaitės Hb koncentracija nuo pradinio rodiklio padidėjo statistiškai reikšmingai (1,91 g/dl), palyginti su placebo grupe (0,14 g/dl), o apatinė 95 % pasikliautinojo intervalo riba buvo didesnė nei 1. NDN tyrimų metu bent 1 g/dl Hb koncentracijos padidėjimas buvo pasiektas per 4,1 savaitės laiko medianą (žr. 5 lentelę).

ESV kontroliuojamame atvirajame NDN tyrime DOLOMITES (1517-CL-0610) pacientų, kuriems Hb atsakas buvo pasiektas per pirmąsias 24 savaites, dalis roksadustato grupėje buvo ne mažesnė (89,5 %), palyginti su darbepoetino alfa grupe (78 %) (žr. 5 lentelę).

**5 lentelė. Pagrindinės vertinamosios Hb veiksmingumo baigtys (NDN)**

Vertinimo aspektas	NDN LIL pacientai			
	Hb koncentracijos koregavimas		Hb koncentracijos koregavimas	
Vertinamoji baigtis / parametras	NDN grupė (VAG)		DOLOMITES (PRAG) 1517-CL-0610	
	Roksdustatas n = 2 368	Placebas n = 1 865	Roksdustatas n = 286	Darbepoetinas alfa n = 273
<b>Pacientu, kuriems pasireiškė Hb atsakas<sup>a</sup>, dalis</b>				
Pacientai, kuriems pasireiškė atsakas, n (%) [95 % PI]	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]
Proporcinių dalių skirtumas [95 % PI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Šansų santykis [95 % PI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
p vertė	< 0,0001		NA	
<b>Hb pokytis nuo pradinio rodiklio (g/dl)<sup>b</sup></b>				
Pradinio rodiklio vidurkis (SN)	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
PNPR vidurkis (SN)	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
MK vidurkis	1,91	0,14	1,85	1,84
MK vidurkių skirtumas [95 % PI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
p vertė	< 0,0001		0,844	

PNPR: pokytis nuo pradinio rodiklio; PI: pasikliautinis intervalas; LIL: lėtinė inkstų liga; VAG: visos analizės grupė; Hb: hemoglobinas; MK: mažiausieji kvadratai; NA: neatlikta; NDN: nuo dializės nepriklausomi pacientai; PRAG: protokolo reikalavimus atitinkanti grupė; SN: standartinis nuokrypis.

<sup>a</sup>Hb atsakas per pirmąsias 24 savaites

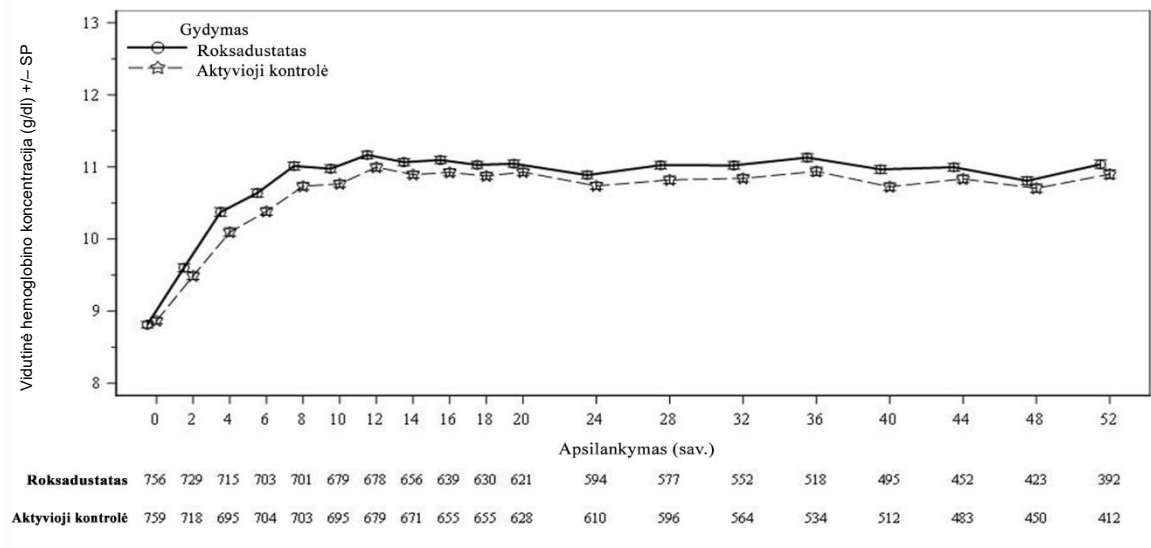
<sup>b</sup>Hb pokytis nuo pradinio lygio iki 28–36 savaitės.

*NDP LIL pacientai*

*Hb koncentracijos kitimas gydant*

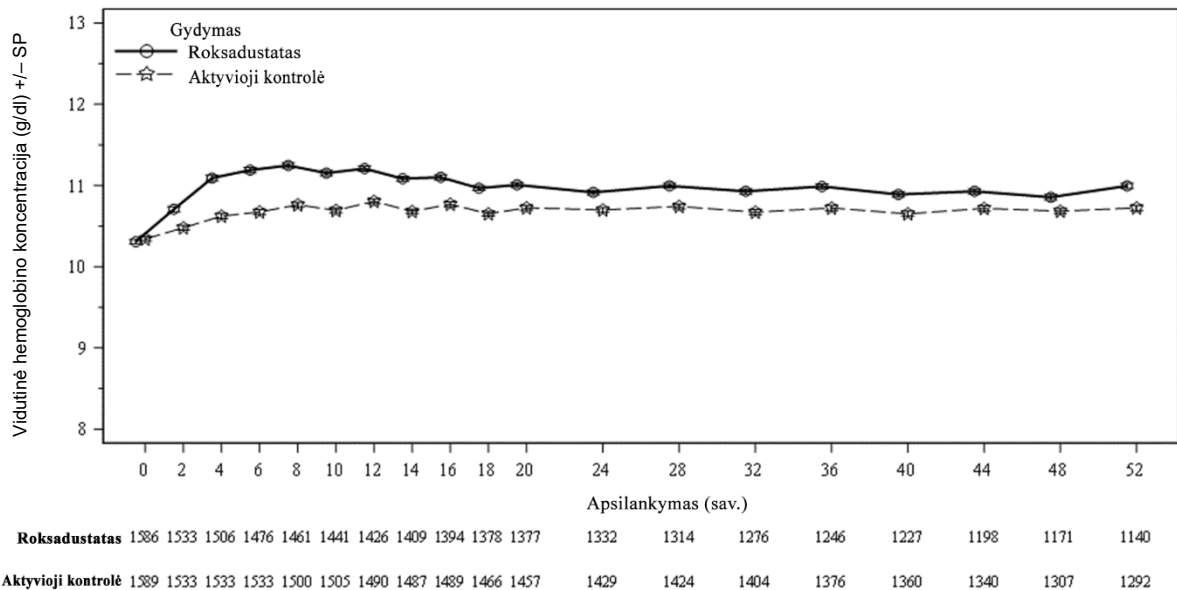
Klinikinių tyrimų metu roksadustatas buvo veiksmingas pasiekiant ir palaikant tikslią Hb koncentraciją (10-12 g/dl) LIL sergantiems pacientams, kuriems atliekama dializė, neatsižvelgiant į ankstesnį gydymą ESV (žr. 2 ir 3 pav.).

**2 paveikslas. Vidutinė (SP) Hb koncentracija iki 52 savaitės (VAG); AT NDP pacientų pogrupis (Hb koncentracijos koregavimas)**



NDP: nuo dializės priklausomi pacientai; VAG: visos analizės grupė; Hb: hemoglobinas; AT: atsitiktiniai; SP: standartinė paklaida.

**3 paveikslas. Vidutinė (SP) Hb koncentracija (g/dl) laiko atžvilgiu iki 52 savaitės (VAG); nuolatinių NDP pacientų pogrupis (ankstesnio gydymo ESV pakeitimas)**



NDP: nuo dializės priklausomi pacientai; ESV: eritropoezę stimuliuojantis vaistinis preparatas; VAG: visos analizės grupė; Hb: hemoglobinas; SP: standartinė paklaida.

*Pagrindinės Hb veiksmingumo vertinamosios baigtys NDP LIL pacientams*

NDP pacientams, kuriems anemija turėjo būti gydoma siekiant pakoreguoti Hb koncentraciją, ir tiems, kuriems buvo pakeistas ankstesnis gydymas ESV, roksadustato grupėje Hb koncentracija nuo pradinio rodiklio didėjo iki 28-36 savaitės; šis padidėjimas buvo panašus į pasiektą ESV grupėje ir viršijo iš anksto nustatytą -0,75 g/dl ne mažesnio veiksmingumo ribą. Pacientų, kuriems Hb atsakas pasireiškė per pirmąsias 24 savaites, dalis roksadustato ir ESV grupėse buvo panaši (žr. 6 lentelę).



**6 lentelė. Pagrindinės vertinamosios Hb veiksmingumo baigtys (NDP)**

Populiacija	NDP pacientai			
	Hb koncentracijos koregavimas		Ankstesnio gydymo ESV pakeitimas	
Vertinimo aspektas	AT NDP grupė (VAG / PRAG)		Nuolatinių NDP pacientų grupė (PRAG)	
	Roksdustatas n = 756	ESV n = 759	Roksdustatas n = 1 379	ESV n = 1 417
<b>Hb pokytis nuo pradinio rodiklio (g/dl)</b>				
Pradinio rodiklio vidurkis (SN)	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
PNPR vidurkis (SN)	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
MK vidurkis	2,17	1,89	0,58	0,28
MK vidurkių skirtumas [95 % PI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
p vertė	0,0013		< 0,0001	
<b>Pacientų, kuriems pasireiškė Hb atsakas, dalis<sup>a, b</sup></b>				
Pacientai, kuriems pasireiškė atsakas, n (%) [95 % PI]	453 (59,9) [56,3; 63,4]	452 (59,6) [56,0; 63,1]	978 (70,9) [68,4; 73,3]	959 (67,7) [65,2; 70,1]
Proporcinių dalių skirtumas [95 % PI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Šansų santykis [95 % PI]	NA		NA	
p vertė	NA		NA	

PNPR: pokytis nuo pradinio rodiklio; PI: pasikliautinis intervalas; LIL: lėtinė inkstų liga; NDP: nuo dializės priklausomi pacientai; ESV: eritropoezę stimuliuojantis vaistinis preparatas; VAG: visos analizės grupė; Hb: hemoglobinas; AT: atsitiktiniai; MK: mažiausieji kvadratai; NA: neatlikta; PRAG: protokolo reikalavimus atitinkanti grupė; SN: standartinis nuokrypis.

<sup>a</sup>Hb koncentracija, per 28–36 savaites patenkanti į 10,0–12,0 g/dl tikslinį intervalą, netaikant gelbstimojo gydymo 6 savaites iki šio 8 savaičių trukmės vertinimo laikotarpio ir jo metu.

<sup>b</sup>Buvo analizuoti tik 28–52 savaičių AT NDP grupės duomenys.

#### *Gelbstimasis gydymas, eritrocitų perpylimas ir intraveniniai geležies preparatai*

Gydymo roksadustatu poveikio gelbstimajam gydymui, eritrocitų perpylimui ir intraveniniams geležies preparatams naudoti duomenys pateikti 7 (NDN) ir 8 (NDP) lentelėse. Klinikinių tyrimų metu roksadustatas sumažino hepcidino (geležies apykaitą reguliuojančio baltymo) ir feritino kiekį bei padidino geležies kiekį serume išlaikydamas stabilią transferino prisotinimo vertę. Visos šios vertės buvo vertinamos per tam tikrą laikotarpį ir buvo naudojamos geležies kiekiui nustatyti.

#### *Mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolis*

Gydymo roksadustatu poveikio MTL cholesterolio kiekiui duomenys pateikti 7 ir 8 lentelėse. Roksdustatu gydytų pacientų vidutinės MTL ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracijos sumažėjo, palyginti su pacientais, gydytais placebo ar ESV. Poveikis MTL cholesteroliui buvo ryškesnis, dėl to sumažėjo MTL ir DTL santykis. Šis poveikis nepriklausė nuo statinų vartojimo.

**7 lentelė. Kitos vertinamosios veiksmingumo baigtys: gelbstimojo gydymo ir kasmėnesinis intraveninių geležies preparatų vartojimas bei MTL cholesterolio pokytis nuo pradinio rodiklio (NDN)**

<b>Populiacija</b>	<b>NDN LIL pacientai</b>					
<b>Intervencija</b>	<b>Koregavimas</b>		<b>Koregavimas</b>			
	<b>NDN grupė (VAG)</b>		<b>DOLOMITES (1517-CL-0610)</b>			
<b>Vertinamoji baigtis / parametras</b>	<b>Roksadustatas n = 2 368</b>	<b>Placebas n = 1 865</b>	<b>Roksadustatas n = 322</b>	<b>Darbepoetinas alfa n = 292</b>		
<b>Pacientų, kuriems reikėjo gelbstimojo gydymo, skaičius, n (%)*</b>	211 (8,9)	580 (31,1)	NA			
Eritrocitai	118 (5,0)	240 (12,9)				
i. v. geležies preparatai	50 (2,1)	90 (4,8)				
ESV	48 (2,0)	257 (13,8)				
AD	10,4	41,0	NA			
Rizikos santykis	0,19					
95 % PI	0,16; 0,23					
p vertė	< 0,0001					
<b>Pacientų, kuriems buvo skiriami i. v. geležies preparatai, skaičius, n (%)†</b>	NA		20 (6,2)	37 (12,7)		
AD			9,9	21,2		
Rizikos santykis			0,45			
95 % PI			0,26; 0,78			
p vertė			0,004			
<b>MTL cholesterolio (mmol/l) pokytis nuo pradinio lygio iki 12-28 savaitės‡</b>						
<b>ANCOVA analizė</b>						
MK vidurkis	-0,446	0,066	-0,356	0,047		
95 % PI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127		
MK vidurkių skirtumas (R-palyginamasis vaistinis preparatas)	-0,513		-0,403			

Populiacija	NDN LIL pacientai			
Intervencija	Koregavimas		Koregavimas	
	NDN grupė (VAG)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
Vertinamoji baigtis / parametras	Roksdustatas n = 2 368	Placebas n = 1 865	Roksdustatas n = 322	Darbepoetinas alfa n = 292
95 % PI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
p vertė	< 0,0001		< 0,001	

NDN grupei nurodytos p vertės yra nominalios p vertės.

ANCOVA: kovariacijos analizė; PI: pasikliautinis intervalas; ESV: eritropoezę stimuliuojantis vaistinis preparatas; VAG: visos analizės grupė; AD: atvejų dažnumas (per 100 rizikos grupės paciento metų); i. v.: intraveninis; MTL: mažo tankio lipoproteinai; MK: mažiausieji kvadratai; NA: neatlikta; NDN: nuo dializės nepriklausomi pacientai; R: roksadustatas.

\* Vertinant gelbstimojo gydymo naudojimą, NDN grupė buvo analizuojama iki 52 savaitės.

† 1-36 savaitėmis.

‡ MTL cholesterolio pokytis nuo pradinio rodiklio OLYMPUS (D5740C00001) tyrime buvo vertinamas tik iki 24 savaitės.

**8 lentelė. Kitos vertinamosios veiksmingumo baigtys: gelbstimojo gydymo, kas mėnesinis intraveninių geležies preparatų naudojimas bei MTL cholesterolio pokytis nuo pradinio rodiklio (NDP)**

Populiacija	NDP LI pacientai			
Intervencija	Koregavimas		Pakeitimas	
	AT NDP grupė (VAG)		Nuolatinių NDP pacientų grupė (VAG)	
Vertinamoji baigtis / parametras	Roksdustatas n = 756	ESV n = 759	Roksdustatas n = 1 586	ESV n = 1 589
<b>Vidutinė per mėnesį suvartojama i. v. geležies preparatų dozė per 28-52 savaites (mg)*</b>				
n	606	621	1414	1486
Vidurkis (SN)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
<b>MTL cholesterolio (mmol/l) pokytis nuo pradinio lygio iki 12-28 savaitės</b>				
<b>ANCOVA analizė</b>				
MK vidurkis	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95 % PI	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
MK vidurkių skirtumas (R-palyginamasis preparatas)	-0,453		-0,373	
95 % PI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
p vertė	< 0,0001		< 0,0001	

AT NDP ir nuolatinių NDP pacientų grupei nurodytos p vertės yra nominalios p vertės.

ANCOVA: kovariacijos analizė; PI: pasikliautinis intervalas; LIL: lėtinė inkstų liga; NDP: nuo dializės priklausomi pacientai; ESV: eritropoezę stimuliuojantis vaistinis preparatas; VAG: visos analizės grupė; AT: atsitiktinė dializė; i. v.: intraveninis; MTL: mažo tankio lipoproteinai; MK: mažiausieji kvadratai; R: roksadustatas.

\*Šis laikotarpis PYRENEES (1517-CL-0613) tyrime truko iki 36 savaitės, o ROCKIES (D5740C0002) tyrime – nuo 36 savaitės iki tyrimo pabaigos.

SIERRAS (FGCL-4592-064) dializės tyrime pacientų, kuriems gydymo metu buvo atliktas eritrocitų perpylimas, dalis roksadustato grupėje buvo gerokai mažesnė, palyginti su EPO-alfa grupe (12,5 %,

palyginti atitinkamai su 21,1 %); ROCKIES (D5740C00002) tyrime skaitmeninis sumažėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas (9,8 %, palyginti su 13,2 %).

*Baigtys, apie kurias pranešė nedializuojami pacientai*

DOLOMITES tyrime (1517-CL-0610) nustatyta, kad roksadustatas SF-36 PF ir SF-36 VT vertinimo atžvilgiu buvo ne prastesnio poveikio už darbepoetina.

*Baigtys, apie kurias pranešė dializuojami pacientai*

PYRENEES tyrime (1517-CL-0613) nustatyta, kad roksadustatas buvo ne prastesnio poveikio už ESV SF-36 PF ir SF-36 VT pokyčių nuo pradinio rodiklio iki 12-28 savaitės vertinimo atžvilgiu.

*Klinikinis saugumas*

*Apibendrintų ir įvertintų širdies ir kraujagyslių ligų metaanalizė*

Įvertintų didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (angl. „major adverse cardiovascular events“, MACE; sudėtinis mirtingumo dėl bet kokių priežasčių [angl. „all-cause mortality“, ACM], miokardo infarkto, insulto rodiklis) ir MACE+ (sudėtinis ACM, miokardo infarkto, insulto ir hospitalizacijos dėl nestabiliosios krūtinės anginos ar stazinio širdies nepakankamumo rodiklis) metaanalizė vykdant III fazės tyrimų programą buvo atlikta 8 984 pacientams.

Pateikiamos trijų duomenų rinkinių MACE, MACE+ ir ACM baigtys, taikant jungtinį rizikos santykį (RS) ir jo 95 % pasikliautinąjį intervalą (PI). Trys duomenų rinkiniai apima:

- jungtinį NDN pacientų placebo kontroliuojamo Hb koncentracijos koregavimo duomenų rinkinį [į kurį įtraukti OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) ir ALPS (1517-CL-0608) tyrimuose dalyvavę pacientai; žr. 4 lentelę];
- jungtinį NDN ir AT NDP pacientų ESV kontroliuojamo Hb koncentracijos koregavimo duomenų rinkinį [į kurį įtraukti DOLOMITES (1517-CL-0610) ir HIMALAYAS (FGCL-4592-063) tyrimuose dalyvavę pacientai bei SIERRAS (FGCL-4592-064) ir ROCKIES (D5740C00002) tyrimuose dalyvavę AT NDP pacientai; žr. 4 lentelę];
- jungtinį nuolatinių NDP pacientų ESV kontroliuojamo gydymo ESV pakeitimo duomenų rinkinį [į kurį įtraukti PYRENEES (1517-CL-0613) tyrime dalyvavę pacientai bei ROCKIES (D5740C00002) ir SIERRAS (FGCL-4592-064) tyrimuose dalyvavę nuolatiniai NDP pacientai; žr. 4 lentelę].

*Nuo dializės nepriklausomų LIL sergančių pacientų, kuriems buvo atliekamas placebo*

*kontroliuojamas Hb koncentracijos koregavimas, grupės MACE, MACE+ ir ACM rodmenys*

Į NDN pacientų MACE, MACE+ ir ACM gydymo metu atliktas analizės buvo įtraukti visi duomenys gauti nuo tiriamojo gydymo pradžios iki 28 dienų po tolesnio stebėjimo laikotarpio po gydymo pabaigos. Atliekant analizės gydymo metu buvo naudojamas Kokso (Cox) metodas, pritaikius svertinį atvirkštinės cenzūravimo tikimybės (angl. IPCW) metodą, kuriuo siekiama pašalinti per tolesnį laikotarpį atsiradusius skirtumus tarp roksadustato ir placebo, įskaitant padidėjusios rizikos ir ankstyvo nutraukimo veiksnius, ypač apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (aGFG) determinantus ir Hb koncentracijos rodiklius gydymo pradžioje bei laikui bėgant. Vis dar nėra aišku, ar taikant šį modelį nelieka jokio likutinio iškraipymo. Atliekant analizę gydymo metu RS buvo 1,26, 1,17 ir 1,16 (žr. 9 lentelę). Į NGP (angl. ITT) analizės buvo įtraukti visi duomenys nuo tiriamojo gydymo pradžios iki tolesnio saugumo stebėjimo laikotarpio po gydymo pabaigos. NGP analizė buvo įtraukta siekiant parodyti, kad atliekant gydymo analizę susidarė rizikos pasiskirstymo disbalansas placebo naudai, tačiau NGP analizė paprastai rodo gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu poveikio susilpnėjimą ir šioje NGP analizėje negalima visiškai atmesti šališkumo, ypač todėl, kad gelbstimasis gydymas ESV buvo pradėtas nutraukus tiriamąjį gydymą. RS buvo atitinkamai 1,10, 1,07 ir 1,08, o viršutinė 95 % PI riba – atitinkamai 1,27, 1,21 ir 1,26.

**9 lentelė. Kardiovaskulinis saugumas ir mirtingumas NDN placebo kontroliuojamo Hb koncentracijos koregavimo grupėje**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksdustatas n = 2 386	Placebas n = 1 884	Roksdustatas n = 2 386	Placebas n = 1 884	Roksdustatas n = 2 386	Placebas n = 1 884
<b>Gydymo metu</b>						
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinų, skaičius (%)	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
RS (95 % PI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
<b>NGP</b>						
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinų, skaičius (%)	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
RS (95 % PI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: mirtingumas dėl bet kokios priežasties; ACM yra sudėtinis MACE ir MACE+ rodiklis; PI: pasikliautinis intervalas; FAIR: pakoreguotas atvejų dažnumas per tolesnio stebėjimo laikotarpį (angl. „follow-up adjusted incidence rate“) (pacientų, kuriems pastebėtas reiškinys per 100 paciento metų, skaičius); RS: rizikos santykis; NGP: numatyti gydyti pacientai; MACE: didysis nepageidaujamas širdies ir kraujagyslių reiškinys (mirtis, nemirtinas miokardo infarktas ir (arba) insultas); MACE+: didysis nepageidaujamas širdies ir kraujagyslių reiškinys, įskaitant hospitalizaciją dėl nestabiliosios krūtinės anginos ir (arba) stazinio širdies nepakankamumo.

*Nuo dializės nepriklausomų ir atsitiktinių nuo dializės priklausomų LIL sergančių pacientų, kuriems buvo atliekamas ESV kontroliuojamas Hb koncentracijos koregavimas, grupės MACE, MACE+ ir ACM rodmenys*

Atliekant NDN ir AT NDP pacientų Hb koncentracijos koregavimą pradiniai rodikliai ir gydymą nutraukusių pacientų skaičius apibendrintose roksadustatų ir ESV vartojusių pacientų grupėse buvo panašūs. Gydymo metu pastebėtų MACE, MACE+ ir ACM rezultatų analizė parodė, kad RS buvo atitinkamai 0,79, 0,78 ir 0,78, o viršutinė 95 % PI riba – atitinkamai 1,02, 0,98 ir 1,05 (žr. 10 lentelę). Gydymo metu atlikta analizė neparodė, kad roksadustatą vartojantiems LIL sergantiems pacientams, kuriems reikia koreguoti Hb koncentraciją, padidėja su širdies ir kraujagyslių ligomis susijusi saugumo ar mirtingumo rizika, palyginti su ESV.

**10 lentelė. Kardiovaskulinis saugumas ir mirtingumas pacientų, kuriems buvo atliekamas ESV kontroliuojamas Hb koncentracijos koregavimas, grupėje**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksdustatas n = 1 083	ESV n = 1 059	Roksdustatas n = 1 083	ESV n = 1 059	Roksdustatas n = 1 083	ESV n = 1 059
<b>Gydymo metu</b>						
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinų, skaičius (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
AD	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
RS (95 % PI)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: mirtingumas dėl bet kokios priežasties; ACM yra sudėtinis MACE ir MACE+ rodiklis; PI: pasikliautinis intervalas; ESV: eritropoezę stimuliuojantis vaistinis preparatas; RS: rizikos santykis; AD: atvejų dažnumas (pacientų, kuriems pastebėtas reiškinys per 100 paciento metų, skaičius); MACE: didysis nepageidaujamas širdies ir kraujagyslių reiškinys (mirtis, nemirtinas miokardo infarktas ir (arba) insultas);

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksdustatas n = 1 083	ESV n = 1 059	Roksdustatas n = 1 083	ESV n = 1 059	Roksdustatas n = 1 083	ESV n = 1 059

MACE+: didysis nepageidaujamas širdies ir kraujagyslių reiškinys, įskaitant hospitalizaciją dėl nestabiliosios krūtinės anginos ir (arba) stazinio širdies nepakankamumo.

*Nuo nuolatinės dializės priklausomų ir LIL sergančių pacientų, kuriems buvo atliekamas ESV kontroliuojamas gydymo ESV pakeitimas, MACE, MACE+ ir ACM rodmenys*

Gydymo metu pastebėtų nuolatinų NDP pacientų, kuriems buvo keičiamas gydymas ESV, MACE, MACE+ ir ACM rezultatų analizė parodė, kad RS buvo atitinkamai 1,18, 1,03 ir 1,23, o viršutinė RS 95 % PI riba – atitinkamai 1,38, 1,19 ir 1,49 (žr. 11 lentelę). 11 lentelėje pateiktus rezultatus reikėtų vertinti atsargiai, nes roksadustato grupės pacientams gydymas ESV tyrimo pradžioje buvo pakeistas roksadustatu, o perėjimas prie bet kokio naujo gydymo (palyginti su ankstesniu gydymu esant stabiliai Hb koncentracijai) susijęs su būdinga gautų rezultatų iškreipimo rizika, todėl gydymo poveikio įvertinimą patikimai palyginti negalima.

### 11 lentelė. Nuolatinų NDP pacientų, kuriems buvo atliktas ESV kontroliuojamas gydymo ESV pakeitimas, grupės kardiovaskulinis saugumas ir mirtingumas

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksdustatas n = 1 594	ESV n = 1 594	Roksdustatas n = 1 594	ESV n = 1 594	Roksdustatas n = 1 594	ESV n = 1 594
<b>Gydymo metu</b>						
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinių, skaičius (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
AD	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
RS (95 % CI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: mirtingumas dėl bet kokios priežasties; ACM yra sudėtinis MACE ir MACE+ rodiklis; PI: pasikliautinis intervalas; ESV: eritropoezę stimuliuojantis vaistinis preparatas; RS: rizikos santykis; AD: atvejų dažnumas (pacientų, kuriems pastebėtas reiškinys per 100 paciento metų, skaičius); MACE: didysis nepageidaujamas širdies ir kraujagyslių reiškinys (mirtis, nemirtinas miokardo infarktas ir (arba) insultas); MACE+: didysis nepageidaujamas širdies ir kraujagyslių reiškinys, įskaitant hospitalizaciją dėl nestabiliosios krūtinės anginos ir (arba) stazinio širdies nepakankamumo.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Roksdustato ekspozicija plazmoje (plotas po vaistinio preparato koncentracijos plazmoje kreive [AUC] ir maksimali koncentracija plazmoje [ $C_{max}$ ]) proporcinga dozei, jei ji patenka į rekomenduojamų terapinių dozių intervalą. Vartojant tris kartus per savaitę, roksadustato pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per savaitę (po 3 dozių) esant minimaliam kaupimuisi. Laikui bėgant roksadustato farmakokinetika nekinta.

### Absorbicija

Didžiausia koncentracija ( $C_{max}$ ) plazmoje paprastai pasiekama 2 valandą po nevalgius suvartotos dozės.

Roksdustatą vartojant kartu su maistu  $C_{max}$  sumažėjo 25 %, tačiau AUC nepakito, palyginti su nevalgius suvartota doze, todėl roksadustatą galima vartoti su maistu arba nevalgius (žr. 4.2 skyrių.).

### Pasiskirstymas

Roksdustatas itin jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (maždaug 99 %), daugiausia su albuminu. Roksdustato koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,6. Tariamasis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei būsenai – 24 l.

### Biotransformacija

Remiantis *in vitro* duomenimis, roksadustatas yra CYP2C8 ir UGT1A9 fermentų, taip pat BCRP, OATP1B1, OAT1 ir OAT3 substratas. Roksdustatas nėra OATP1B3 ar P-gp substratas. Roksdustatas daugiausia metabolizuojamas į hidroksi-roksadustatą ir roksadustato-O-gliukuronidą. Nepakitęs roksadustatas buvo pagrindinis žmogaus plazmoje cirkuliuojantis komponentas; nė vienas žmogaus plazmoje aptinkamas metabolitas nesudarė daugiau kaip 10 % visos su vaistu susijusios medžiagos ekspozicijos ir nebuvo pastebėta žmogui specifinių metabolitų.

### Eliminacija

Roksdustato efektyvusis pusinės eliminacijos periodas ( $t_{1/2}$ ) pacientams, sergantiems LIL, yra maždaug 15 valandų. Roksdustato tariamasis bendrasis organizmo klirensas (CL/F) LIL sergantiems pacientams, kuriems dializė neatliekama, yra 1,1 l/val., o LIL sergantiems pacientams, kuriems dializė atliekama, – 1,4 l/val. Roksdustatas ir jo metabolitai nėra reikšmingai pašalinami hemodializės būdu. Sveikiems asmenims per burną pavartojus radioaktyvaus žymėtojo roksadustato buvo rasta vidutiniškai 96 % radioaktyviosios medžiagos (50 % išmatose ir 46 % šlapime). Su išmatomis 28 % dozės buvo pašalinta kaip nepakitusio roksadustato. Mažiau nei 2 % dozės buvo rasta šlapime nepakitusio roksadustato pavidalu.

### Ypatingos populiacijos

#### *Amžiaus, lyties, kūno svorio ir rasės įtaka*

Suaugusiems pacientams, sergantiems anemija dėl LIL, nenustatyta jokių kliniškai reikšmingų roksadustato farmakokinetikos skirtumų atsižvelgiant į amžių ( $\geq 18$ ), lytį, rasę, kūno svorį, inkstų funkciją (aGFG) ir į tai, ar jiems buvo atliekama dializė.

#### *Hemodializė*

Nuo dializės priklausomiems ir LIL sergantiems pacientams nebuvo pastebėta jokių reikšmingų farmakokinetikos parametru skirtumų roksadustato pavartojus 2 valandas prieš hemodializę arba 1 valandą po jos. Dializė yra nereikšmingas roksadustato bendrojo klirenso būdas.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, o inkstų funkcija yra normali, po vienos 100 mg roksadustato dozės pavartojimo vidutinis roksadustato AUC buvo 23 % didesnis, o vidutinė  $C_{max}$  buvo 16 % mažesnė, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų ir inkstų funkcija yra normali. Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, o inkstų funkcija yra normali, padidėjo nesujungto roksadustato  $AUC_{inf}$  (+70 %) kiekis, palyginti su sveikais tiriamaisiais.

Roksdustato farmakokinetika tiriamiesiems, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), netirta.

### Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Remiantis *in vitro* duomenimis, roksadustatas yra CYP2C8, BCRP, OATP1B1 ir OAT3 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Roksdustatas neturėjo įtakos rozigitazono (vidutinio jautrumo CYP2C8 substrato) farmakokinetikai, kai šie vaistiniai preparatai buvo skiriami kartu. Roksdustatas gali būti žarnyno, bet ne kepenų UGT1A1 inhibitorius. Jis neslopino kitų CYP metabolizuojančių fermentų ar nešiklių ir neindukavo CYP fermentų esant kliniškai reikšmingai koncentracijai. Geriamoji aktyvintoji anglis

arba omeprazolas roksadustato farmakokinetikai kliniškai reikšmingo poveikio neturi. Klopidoogrelis neturi poveikio roksadustato ekspozicijai pacientams, sergantiems LIL.

### 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

#### *Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai*

Su pertraukomis skiriamų kartotinių dozių 26 savaičių trukmės tyrime „Sprague-Dawley“ arba „Fisher“ žiurkėms skiriant roksadustato dozę, dėl kurios bendras AUC maždaug 4-6 kartus viršijo tą, kuris susidaro skiriant maksimalią rekomenduojamą žmogui dozę (MRŽD), atsirado histopatologinių pokyčių, įskaitant aortos ir atrioventrikulinių vožtuvų (A-V) patologiją. Šie pokyčiai buvo nustatyti išgyvenusiems gyvūnams po jų numarinimo, taip pat gaištantiems gyvūnams, kurie buvo numarinti pirma laiko. Be to, pokyčiai nebuvo visiškai grįžtami, nes jie gyvūnams išliko ir po 30 dienų atsigavimo laikotarpio.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su sveikais gyvūnais buvo pastebėtas itin stiprus farmakologinis poveikis, sukeliantis pernelyg didelę eritropoezę.

Žiurkėms hematologinių pokyčių (kaip antai cirkuliuojančių trombocitų kiekio sumažėjimas, taip pat ilgesnis dalinio aktyvinto tromboplastino laikas ir protrombino laikas) buvo nustatyta, kai bendras AUC buvo 2 ir daugiau kartų didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD. Trombų buvo pastebėta kaulų čiulpuose (sisteminė ekspozicija, kai žiurkėms bendras AUC buvo maždaug 7 kartus didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD), inkstuose (sisteminė ekspozicija, kai žiurkėms bendras AUC buvo maždaug 5-6 kartus didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD), plaučiuose (sisteminė ekspozicija, kai žiurkėms ir makakinių šeimos beždžionėms bendras AUC buvo atitinkamai maždaug 8 ir 2 kartus didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD) ir širdyje (sisteminė ekspozicija, kai žiurkėms bendras AUC buvo maždaug 4-6 kartus didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD).

#### *Su poveikiu galvos smegenims susijęs saugumas*

Su pertraukomis skiriamų kartotinių dozių 26 savaičių trukmės tyrime su „Sprague-Dawley“ žiurkėmis vienam gyvūnui, kuriam bendras AUC buvo maždaug 6 kartus didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD, histologiškai nustatyta galvos smegenų nekrozė ir gliozė. Tokį pat laikotarpį vaistinio preparato skiriant „Fisher“ žiurkėms iš viso keturiems gyvūnams buvo nustatyta galvos smegenų / hipokampo nekrozė, kai bendras AUC buvo maždaug 3-5 kartus didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD.

Panašių pokyčių nebuvo pastebėta makakinių šeimos beždžionėms, kurioms roksadustatas su pertraukomis buvo skiriamas 22 ar 52 savaites, kai sisteminės ekspozicijos bendras AUC rodmuo buvo maždaug iki 2 kartų didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD.

#### *Kancerogeniškumas ir mutageniškumas*

Atlikus *in vitro* Ames mutageniškumo testą, *in vitro* chromosomų aberacijos testą su žmogaus periferinio kraujo limfocitais ir *in vivo* mikrobranduolių testą su pelėmis, kai dozė buvo 40 kartų didesnė už atitinkamą žmogui skiriamą MRŽD dozę, roksadustato poveikio nenustatyta.

Atliekant kancerogeniškumo tyrimus su pelėmis ir žiurkėmis, gyvūnams roksadustato buvo skiriama klinikine dozavimo schema tris kartus per savaitę. Dėl spartaus roksadustato klirenso graužikų organizmuose, sisteminė ekspozicija nebuvo vienoda per visą skyrimo laikotarpį. Todėl gali būti, kad galimas netikslinis kancerogeninis poveikis buvo nepakankamai įvertintas.

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio pelėms tyrime pastebėtas reikšmingas plaučių bronchoalveolinės karcinomos atvejų padažnėjimas mažų ir didelių dozių grupėse (sisteminė ekspozicija, kai bendras AUC buvo maždaug lygus ir maždaug 3 kartus didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD). Patelėms, priklausančioms didelių dozių grupei (sisteminė ekspozicija, kai bendras AUC buvo maždaug 3 kartus didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD), reikšmingai padaugėjo poodžio fibrosarkomos atvejų.



2 metų trukmės kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrime pastebėtas reikšmingai didesnis pieno liaukų adenomų atvejų skaičius skiriant vidutinę dozę (sisteminė ekspozicija, kai bendras AUC nesiekia bendro AUC, kuris susidaro skiriant MRŽD). Tačiau šis pokytis nepriklausė nuo dozės; šio tipo naviko dažnis buvo mažesnis vartojant didžiausią išbandytą dozę (sisteminė ekspozicija, kai bendras AUC maždaug 2 kartus didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD), todėl nebuvo klasifikuojamas kaip susijęs su bandomąja medžiaga.

Klinikinių tyrimų metu pokyčių, panašių į tuos, kurie buvo nustatyti kancerogeniškumo pelėms ir žiurkėms tyrimuose, nepastebėta.

#### *Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi*

Roksdustatas neturėjo jokio poveikio žiurkių patinų ir patelių poravimuisi ir vislumui, kai joms buvo skiriama preparato ir ekspozicija buvo maždaug 4 kartus viršijo tą, kuri tenka žmogui skyrus MRŽD. Tačiau žiurkių patinams, kai jiems susidarė nepageidaujamo poveikio nesukėlus koncentracija (angl. *No Observed Adverse Event Level; NOAEL*), sumažėjo sėklidžių prielipų ir sėklinių pūslelių (su skysčiu) svoris; patinų vislumui tai neturėjo įtakos. Kai kalbama apie bet kokius su patinų reprodukciniais organais susijusius pokyčius, NOEL rodmuo buvo 1,6 karto didesnis už MRŽD. Šią dozę skiriant žiurkių patelėms, padidėjo negyvybingų embrionų ir po implantacijos žuvusių vaisių skaičius, palyginti su kontroliniais gyvūnais.

Toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su žiurkėmis ir triušiais rezultatai parodė vidutinio vaisiaus ar jauniklio kūno svorio sumažėjimą ir vidutinio placentos svorio, abortų ir jauniklių mirtingumo padidėjimą.

Roksdustatą kasdien skiriant vaikingoms „Sprague-Dawley“ žiurkėms nuo implantacijos iki kietojo gomurio susiformavimo (7-17 nėštumo dienos), sumažėjo vaisiaus svoris ir padaugėjo skeleto pakitimų, kai bendras AUC buvo maždaug 6 kartus didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD. Roksdustatas neturėjo įtakos vaisiaus išgyvenamumui po implantacijos.

Vaikingoms Naujosios Zelandijos triušių patelėms roksadustatas buvo skiriamas kasdien nuo 7-osios iki 19-osios nėštumo dienos, o cezario pjūvis buvo atliekamas 29-ąją nėštumo dieną. Esant sistemeinei roksadustato ekspozicijai, kai bendras AUC buvo maždaug iki 3 kartų didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD, embriono ir vaisiaus pokyčių nebuvo nustatyta. Tačiau viena patelė patyrė abortą, kai bendras AUC maždaug atitiko tą, kuris susidaro skiriant MRŽD, ir 2 patelės patyrė abortus, kai bendras AUC buvo maždaug iki 3 kartų didesnis nei tas, kuris susidaro skiriant MRŽD. Abortą patyrusios patelės buvo liesos.

Atliekant prenatalinio / postnatalinio vystymosi tyrimus su „Sprague-Dawley“ žiurkėmis, vaikingoms patelėms roksadustatas buvo skiriamas kasdien nuo 7-osios iki 20-osios žindymo dienos. Žindymo laikotarpiu patelių, kurioms susidarė maždaug 2 kartus didesnė preparato koncentracija už bendrą  $C_{max}$ , susidarančią vartojant MRŽD, jauniklių daug nugaišo prieš atjunkymą ir buvo numarinti po atjunkymo. Patelių, kurioms buvo skiriamos roksadustato dozės, dėl kurių sisteminė ekspozicija buvo maždaug 3 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui skiriant MRŽD, jauniklių iki 21 dienos po gimimo (laktacijos indekso) išgyveno reikšmingai mažiau, palyginti su kontrolinių vadų jaunikliais.

Patelių jauniklių sukeitimo tyrimo metu ryškiausias poveikis žiurkių jauniklių gyvybingumui buvo pastebėtas tiems jaunikliams, kurie roksadustatu buvo veikiami tik po gimimo, o jaunikliai, kurie roksadustatu buvo veikiami prieš gimimą, pasižymėjo mažesniu gyvybingumu, palyginti su nepaveiktais jaunikliais.

Patelių jauniklių sukeitimo tyrime, kuriame nepaveiktų žiurkių jaunikliai buvo sukeisti su roksadustato vartojusių (skiriant apytikriai 2 kartus didesnę dozę už MRŽD) patelių jaunikliais, roksadustato buvo rasta jauniklių plazmoje, o tai rodo, kad vaistas perduodamas su pienu. Šių patelių piene buvo roksadustato. Jauniklių, kurie buvo žindomi roksadustato turinčiu pienu, išgyvenamumo rodiklis buvo mažesnis (85,1 %), palyginti su negydytų patelių jaunikliais, kurie sukeičiant buvo perduoti negydytomis patelėms (98,5 % išgyvenamumo rodiklis). Išgyvenusius jauniklius, kurie buvo paveikti

roksadustatu žindymo laikotarpiu, taip pat buvo mažesnis vidutinis kūno svoris, palyginti su kontroliniais jaunikliais (jokio poveikio *in utero* – jokio poveikio per pieną).

#### *Su širdies ir kraujagyslių ligomis susijęs saugumas*

Farmakologinis su širdies ir kraujagyslių ligomis susijusio saugumo tyrimas parodė, kad beždžionėms vieną kartą skyrus 100 mg/kg roksadustato padažnėja širdies susitraukimų dažnis. Poveikio hERG ar EKG nebuvo. Papildomi farmakologiniai saugumo tyrimai su žiurkėmis parodė, kad roksadustato dozė, kuri sukėlė maždaug šešis kartus didesnę ekspoziciją nei MRŽD, sumažino bendrąją periferinę pasipriešinimą ir po to padidino refleksinį širdies susitraukimų dažnį.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460 (i))

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Povidonas (E1201)

Magnio stearatas (E470b)

#### Plėvelės dangalas

Polivinilo alkoholis (E1203)

Talkas (E553b)

Makrogolis (E1521)

Alura raudonasis AC (E129)

Titano dioksidas (E171)

Lecitinas (sojų) (E322)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Perforuotos PVC / aliuminio dalomosios lizdinės plokštelės kartono dėžutėse.

Pakuočių dydžiai: 12 x 1 ir 36 x 1 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

12 x 1 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/21/1574/001 – 005

36 x 1 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/21/1574/006 – 010

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2021 m. rugpjūčio 18 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrenzo 20 mg plėvele dengtos tabletės  
roxadustatum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg roksadustato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino pėdsakų ir alura raudonojo AC (E129).

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

12 x 1 plėvele dengtų tablečių  
36 x 1 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Tablečių nekramtyti, nelaužyti ir netraiškyti.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1574/001 12 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/21/1574/006 36 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

evrenzo 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrenzo 20 mg tabletės  
roxadustatum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Astellas

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrenzo 50 mg plėvele dengtos tabletės  
roxadustatum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg roksadustato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino pėdsakų ir alura raudonojo AC (E129).

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

12 x 1 plėvele dengtų tablečių  
36 x 1 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Tablečių nekramtyti, nelaužyti ir netrupinti.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1574/002 12 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/21/1574/007 36 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

evrenzo 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrenzo 50 mg tabletės  
roxadustatum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Astellas

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrenzo 70 mg plėvele dengtos tabletės  
roxadustatum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 70 mg roksadustato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino pėdsakų ir alura raudonojo AC (E129).

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

12 x 1 plėvele dengtų tablečių  
36 x 1 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Tablečių nekramtyti, nelaužyti ir netrupinti.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1574/003 12 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/21/1574/008 36 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

evrenzo 70 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrenzo 70 mg tabletės  
roxadustatum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Astellas

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrenzo 100 mg plėvele dengtos tabletės  
roxadustatum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg roksadustato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino pėdsakų ir alura raudonojo AC (E129).

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

12 x 1 plėvele dengtų tablečių  
36 x 1 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Tablečių nekramtyti, nelaužyti ir netrupinti.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1574/004 12 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/21/1574/009 36 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

evrenzo 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrenzo 100 mg tabletės  
roxadustatum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Astellas

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrenzo 150 mg plėvele dengtos tabletės  
roxadustatum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg roksadustato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino pėdsakų ir alura raudonojo AC (E129).

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

12 x 1 plėvele dengtų tablečių  
36 x 1 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Tablečių nekramtyti, nelaužyti ir netrupinti.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1574/005 12 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/21/1574/010 36 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

evrenzo 150 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrenzo 150 mg tabletės  
roxadustatum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Astellas

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

**Evrenzo 20 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Evrenzo 50 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Evrenzo 70 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Evrenzo 100 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Evrenzo 150 mg plėvele dengtos tabletės**  
roksadustatas (*roxadustatum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Evrenzo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Evrenzo
3. Kaip vartoti Evrenzo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Evrenzo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra Evrenzo ir kam jis vartojamas**

#### **Kas yra Evrenzo**

Evrenzo yra vaistas, didinantis raudonųjų kraujo ląstelių ir hemoglobino kiekį kraujyje. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos roksadustato.

#### **Kam vartojamas Evrenzo**

Evrenzo vartojamas gydyti suaugusius žmones, sergančius simptomine mažakraujyste (anemija), kuri pasireiškia lėtine inkstų liga sergantiems pacientams. Anemija atsiranda tada, kai yra per mažai raudonųjų kraujo ląstelių ir per mažas hemoglobino kiekis. Dėl to Jūsų organizmas gali negauti pakankamai deguonies. Anemija gali sukelti tokius simptomus kaip nuovargis, silpnumas ar dusulys.

#### **Kaip veikia Evrenzo**

Roksdustatas, veikloji Evrenzo medžiaga, padidina HIF medžiagos kiekį. Ši organizme esanti medžiaga skatina raudonųjų kraujo ląstelių gamybą, kai yra mažai deguonies. Šis vaistas, padidindamas HIF kiekį, skatina raudonųjų kraujo ląstelių gamybą ir padidina hemoglobino (deguonį pernešančio baltymo raudonosiose kraujo ląstelėse) kiekį. Dėl to Jūsų organizmas geriau aprūpinimas deguonimi ir gali sumažėti anemijos simptomai.



## 2. Kas žinotina prieš vartojant Evrenzo

### Evrenzo vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija žemės riešutams ar sojai, šio vaisto nevartokite. Evrenzo sudėtyje yra sojų lecitino;
- jeigu yra alergija roksadustatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate daugiau kaip 6 mėnesius nėščia (taip pat būtų geriau nevartoti šio vaisto ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, žr. skyrių apie nėštumą);
- žindymo laikotarpiu.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Evrenzo:

- jeigu sergate epilepsija arba kada nors buvo traukulių ar priepuolių;
- jeigu Jums yra infekcijos požymių ir simptomų, tarp kurių gali būti karščiavimas, prakaitavimas ar šaltkrėtis, gerklės skausmas, sloga, dusulys, silpnumo jausmas, sumišimas, kosulys, vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas, deginimo pojūtis šlapinantis, paraudusi ar skausminga oda arba opos ant kūno;
- jeigu Jūsų kepenų funkcija yra sutrikusi.

Lėtinė inkstų liga ir anemija gali padidinti širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų bei mirties riziką. Svarbu gydyti anemiją. Gydytojas stebės hemoglobino kiekį kraujyje ir atsižvelgs į Jūsų gydymo režimą, nes anemijos gydymas ir perėjimas nuo vieno anemijos gydymo prie kito taip pat gali turėti neigiamos įtakos širdies ir kraujagyslių sistemos būklei.

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju arba vaistininku:

- jeigu Jums susidarė kraujo krešulių:
  1. kojų venose (giliųjų venų trombozė arba GVT), kurių požymiai gali būti kojų skausmas ir (arba) patinimas, mėšlungis ar šilumos pojūtis paveiktoje kojoje;
  2. plaučiuose (plaučių embolija arba PE), kurių požymiai gali būti staigus dusulys, krūtinės skausmas (dažniausiai sustiprėjantis kvėpuojant), nerimo pojūtis, svaigulys, galvos sukimasis, svaigulys ar alpimas; greitas širdies plakimas, kosulys (kartais su krauju);
  3. hemodializės prieigos priemonėje (kraujagyslės prieigos trombozė ar KPT), dėl kurių kraujagyslės prieigos priemonė negali tinkamai veikti; tokio krešulio požymiai gali būti odos aplink prieigą patinimas, paraudimas, sukietėjimas ar sustorėjimas, skysčių prasisunkimas prieigos vietoje, vibracijos nejautimas prieigos srityje;
- jeigu Jums prasidėjo traukuliai (konvulsijos ar priepuolis) arba yra įspėjamųjų požymių, kad gali prasidėti traukuliai, pvz., galvos skausmas, dirglumas, baimė, sumišimas ar neįprasti pojūčiai;
- jeigu Jums yra infekcijos požymių ir simptomų, tarp kurių gali būti karščiavimas, prakaitavimas ar šaltkrėtis, gerklės skausmas, sloga, dusulys, silpnumo ar alpimo jausmas, sumišimas, kosulys, vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas, deginimo pojūtis šlapinantis, paraudusi ar skausminga oda arba opos ant kūno.

Netinkamai vartojant gali padidėti kraujo ląstelių kiekis ir dėl to sutirštėti kraujas. Tai gali sukelti gyvybei pavojingų širdies ar kraujagyslių sutrikimų.

### Vaikams ir paaugliams

Neduokite Evrenzo vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes apie jo vartojimą šioje amžiaus grupėje duomenų nepakanka.

### Kiti vaistai ir Evrenzo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Evrenzo gali paveikti šių vaistų veikimą arba šie vaistai gali paveikti Evrenzo veikimą.

Visų pirma pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojote arba vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- vaistus fosfatų kiekiui kraujyje mažinti (kurie vadinami fosfatus prijungiančiais vaistais) arba kitus vaistus ar papildus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies, magnio ar aliuminio (kurie vadinami daugiavalenčiais katijonais), pvz., sevelamero karbonatą arba kalcio acetatą. Evrenzo turite vartoti praėjus ne mažiau kaip 1 valandai po šių vaistų ar papildų vartojimo. Kitaip roksadustatas Jūsų organizme nebus tinkamai absorbuojamas;
- vaistą podagrai gydyti, kuris vadinamas probenecidu;
- vaistus, vartojamus cholesterolio kiekiui mažinti, tokius kaip simvastatinas, atorvastatinas ar rozuvastatinas (jie dar vadinami statiniais) arba gemfibrozilį;
- kitus vaistus, vartojamus anemijai gydyti, pvz., eritropoezę stimuliuojančius vaistus (ESV).

Jeigu paprastai vartojate bet kurį iš šių vaistų, gydymo Evrenzo metu Jūsų gydytojas gali jį pakeisti ir paskirti kitą vaistą.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, kreipkitės į gydytoją. Evrenzo gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Evrenzo nerekomenduojama vartoti pirmuosius 6 nėštumo mėnesius ir negalima vartoti paskutinius 3 nėštumo mėnesius. Moterys, vartojančios Evrenzo ir galinčios pastoti, gydymo Evrenzo metu ir mažiausiai vieną savaitę po paskutinės Evrenzo dozės vartojimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jei vartojate hormoninę kontracepcijos priemonę, turite naudoti ir barjerinės kontracepcijos priemonę, pvz., prezervatyvą ar diafragmą.

Jei vartojate Evrenzo, negalite žindyti. Nežinoma, ar Evrenzo išsiskiria į motinos pieną ir ar jis gali pakenkti kūdikiui.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Kaip šalutinis poveikis gali pasireikšti traukuliai (žr. 4 skyrių).

### **Evrenzo sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino ir alura raudonojo AC**

Evrenzo sudėtyje yra cukraus (laktozės), žemės riešutų ir sojų (sojų lecitino) pėdsakų bei azodažiklio (alura raudonojo AC). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kurių nors angliavandenių arba esate alergiški žemės riešutams, sojoms ar azodažikliams, prieš pradėdami vartoti šį vaistą kreipkitės į gydytoją.

## **3. Kaip vartoti Evrenzo**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas Jums pasakys, kokią Evrenzo dozę vartoti.

Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų hemoglobino kiekį ir, atsižvelgdamas į jį, padidins arba sumažins dozę.

Evrenzo tabletės vartojamos per burną.

### **Kaip vartoti Evrenzo**

- Evrenzo dozę vartokite tris kartus per savaitę, nebent gydytojas nurodė kitaip
- Niekada nevartokite Evrenzo kelias dienas iš eilės
- Vartokite Evrenzo tas pačias tris dienas kiekvieną savaitę
- Evrenzo galima vartoti valgio metu arba tarp valgių
- Tabletes nurykite visą
- Tablečių nekramtykite, nelaužykite ir netraiškykite

Evrenzo vartokite praėjus ne mažiau kaip 1 valandai po to, kai suvartojote vaistus fosfatų kiekiui kraujyje mažinti (kurie vadinami fosfatus prijungiančiais vaistais) arba kitus vaistus ar papildus, kuriuose yra kalcio, geležies, magnio ar aliuminio (kurie vadinami daugiavalenčiais katijonais).

### **Dozavimo grafikas**

*Dozavimo grafikas 3 kartus per savaitę*

Evrenzo tiekiamas lizdinėse plokštelėse, kuriose esančio vaisto pakanka 4 savaitėms (12 tablečių). Jos padalytos į 4 eilutes. Kiekvienoje eilutėje yra vaisto 1 savaitei (3 tabletės). Kiekvieną savaitę būtinai gerkite tabletes iš tos pačios eilutės.

Jūsų dozė svyruoja nuo po 20 mg iki daugiausia po 400 mg tris kartus per savaitę.

*Skirtingi dozavimo dažniai*

Išimtiniais atvejais (atsižvelgiant į hemoglobino kiekį) gydytojas gali nuspręsti sumažinti Evrenzo dozę iki po 20 mg du ar vieną kartą per savaitę. Tokiu atveju gydytojas paaiškins, kuriomis savaitės dienomis dozę turite vartoti.

*Kai dozei reikia daugiau nei 1 tabletės*

Daugeliu atvejų mėnesiui turėsite po 1 lizdinę plokštelę. Jei tam, kad gautumėte reikiamą dozę, prireiks daugiau nei 1 lizdinės plokštelės, iš kiekvienos lizdinės plokštelės kiekvieną vartojimo dieną turėsite išimti po vieną tabletę. Gydytojas paaiškins, kada ir kiek tablečių vartoti.

Gydytojas stebės hemoglobino kiekį ir gali laikinai nutraukti gydymą, jei Jūsų hemoglobino kiekis pernelyg padidės. Gydymą iš naujo pradėkite tik tada, kai pasakys gydytojas. Gydytojas Jums pasakys, kokią Evrenzo dozę ir nuo kada vėl pradėti vartoti.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Evrenzo dozę?**

Jei išgėrėte per daug tablečių arba didesnę dozę, nei turėtumėte, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

### **Pamiršus pavartoti Evrenzo**

- Niekada negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.
- Jei iki kitos suplanuotos dozės lieka daugiau kaip 24 valandos (1 para), praleistą dozę kuo greičiau suvartokite, o kitą dozę suvartokite kitą suplanuotą dieną.
- Jeigu iki kitos suplanuotos dozės lieka mažiau nei 24 valandos (1 para), praleistos dozės nebevartokite, o kitą dozę suvartokite kitą suplanuotą dieną.

### **Nustojus vartoti Evrenzo**

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, nebent taip nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Kai kurie galimi šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs. Jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją:**

- kraujo krešulys kojų venose (giliųjų venų trombozė arba GVT) (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių);
- kraujo krešulys plaučiuose (plaučių embolija) (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių);
- kraujo krešulys hemodializės prieigos priemonėje (kraujagyslės prieigos trombozė arba KPT), dėl kurio kraujagyslės prieiga gali užsidaryti arba nustoti veikti, jei dializei naudojama fistulė ar transplantatas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių);
- traukuliai ir išpėjamieji traukulių (konvulsijų ar priepuolių) požymiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių);

- sepsis, sunki arba retais atvejais gyvybei pavojinga infekcija (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių);
- odos paraudimas ir lupimasis didesniame kūno paviršiaus plote, kuris gali būti niežtintis ar skausmingas (eksfoliacinis dermatitas) (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

#### **Kitas galimas šalutinis poveikis**

##### **Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- padidėjęs kalio kiekis;
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- pykinimas;
- viduriavimas;
- patinimas dėl skysčių susilaikymo galūnėse (periferinė edema).

##### **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- sutrikęs miegas (nemiga);
- galvos skausmas;
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas.

##### **Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):**

- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje.

##### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):**

- susilpnėjusi skydliaukės funkcija.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Evrenzo**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Evrenzo sudėtis**

Evrenzo 20 mg:

- veiklioji medžiaga yra roksadustatas. Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg roksadustato.

Evrenzo 50 mg:

- veiklioji medžiaga yra roksadustatas. Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg roksadustato.

Evrenzo 70 mg:

- veiklioji medžiaga yra roksadustatas. Kiekvienoje tabletėje yra 70 mg roksadustato.

Evrenzo 100 mg:

- veiklioji medžiaga yra roksadustatas. Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg roksadustato.

Evrenzo 150 mg:

- veiklioji medžiaga yra roksadustatas. Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg roksadustato.

Pagalbinės medžiagos yra:

- tabletės šerdis: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska (E468), povidonas (E1201), magnio stearatas (E470b).
- plėvelės dangalas: polivinilo alkoholis (E1203), talkas (E553b), makrogolis (E1521), alura raudonasis AC (E129), titano dioksidas (E171), lecitinas (sojų) (E322).

### **Evrenzo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Evrenzo 20 mg yra raudonos, ovalo formos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas skaitmuo „20“.

Evrenzo 50 mg yra raudonos, ovalo formos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas skaitmuo „50“.

Evrenzo 70 mg yra raudonos, apvalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas skaitmuo „70“.

Evrenzo 100 mg yra raudonos, ovalo formos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas skaitmuo „100“.

Evrenzo 150 mg yra raudonos, migdolo formos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas skaitmuo „150“.

Evrenzo tiekiamas PVC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, esančiose pakuotėse, kuriose yra 12 x 1 plėvele dengtų tablečių ir 36 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

**Malta**  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

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

**Norge**  
Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

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

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

**Portugal**  
Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401300

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

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

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

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

**Κύπρος**  
Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.**

#### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.