

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Evrenzo 20 mg filmoovertrukne tabletter  
Hver tablet indeholder 20 mg roxadustat.

Evrenzo 50 mg filmoovertrukne tabletter  
Hver tablet indeholder 50 mg roxadustat.

Evrenzo 70 mg filmoovertrukne tabletter  
Hver tablet indeholder 70 mg roxadustat.

Evrenzo 100 mg filmoovertrukne tabletter  
Hver tablet indeholder 100 mg roxadustat.

Evrenzo 150 mg filmoovertrukne tabletter  
Hver tablet indeholder 150 mg roxadustat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på  
Hver 20 mg filmoovertrukket tablet indeholder 40,5 mg lactose, 0,9 mg Allura Red AC aluminiumlak og 0,21 mg sojalecithin.  
Hver 50 mg filmoovertrukket tablet indeholder 101,2 mg lactose, 1,7 mg Allura Red AC aluminiumlak og 0,39 mg sojalecithin.  
Hver 70 mg filmoovertrukket tablet indeholder 141,6 mg lactose, 2,1 mg Allura Red AC aluminiumlak og 0,47 mg sojalecithin.  
Hver 100 mg filmoovertrukket tablet indeholder 202,4 mg lactose, 2,8 mg Allura Red AC aluminiumlak og 0,63 mg sojalecithin.  
Hver 150 mg filmoovertrukket tablet indeholder 303,5 mg lactose, 3,7 mg Allura Red AC aluminiumlak og 0,84 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukne tabletter (tabletter).

Evrenzo 20 mg tabletter  
Røde, ovale tabletter (cirka 8 mm × 4 mm) med "20" præget på den ene side.

Evrenzo 50 mg tabletter  
Røde, ovale tabletter (cirka 11 mm × 6 mm) med "50" præget på den ene side.

#### Evrenzo 70 mg tabletter

Røde, runde tabletter (cirka 9 mm) med "70" præget på den ene side.

#### Evrenzo 100 mg tabletter

Røde, ovale tabletter (cirka 14 mm × 7 mm) med "100" præget på den ene side.

#### Evrenzo 150 mg tabletter

Røde, mandelformede tabletter (cirka 14 mm × 9 mm) med "150" præget på den ene side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Evrenzo er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk anæmi, der er forbundet med kronisk nyresygdom (CKD).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling med roxadustat skal initieres af en læge, som har erfaring med håndtering af anæmi. Alle øvrige årsager til anæmi skal evalueres inden påbegyndelse af behandling med Evrenzo og ved beslutning om dosisforøgelse.

Symptomer på anæmi og følgesygdomme kan variere efter alder, køn og samlet sygdomsbyrde, og en læges vurdering af den enkelte patients kliniske forløb og tilstand er derfor nødvendig. Ud over tilstedeværelsen af symptomer på anæmi kan kriterier som hastigheden af fald i koncentrationen af hæmoglobin (Hb), tidligere respons på jernbehandling og risikoen for behov for transfusion af røde blodlegemer (RBC) være relevante i vurderingen af den enkelte patients kliniske forløb og tilstand.

#### Dosering

Den relevante dosis roxadustat skal tages oralt tre gange om ugen med intervaller på mindst én dag.

Dosen skal individualiseres for at opnå og opretholde Hb-målniveauer på mellem 10 og 12 g/dl som beskrevet nedenfor.

Behandling med roxadustat bør ikke fortsætte ud over 24 uger, hvis der ikke opnås en klinisk betydningsfuld stigning i Hb-niveauet. Der bør søges alternative forklaringer på det utilstrækkelige respons, som skal behandles, inden behandlingen med Evrenzo påbegyndes igen.

#### Startdosis ved påbegyndelse af behandling

Inden behandlingen påbegyndes, skal det sikres, at patienten har tilstrækkeligt fyldte jerndepoter.

#### *Patienter, som ikke er i behandling med et erythropoiesestimulerende middel (ESA)*

For patienter, som skal i behandling for anæmi, og som ikke tidligere er blevet behandlet med ESA, er den anbefalede startdosis roxadustat 70 mg tre gange om ugen hos patienter, der vejer under 100 kg, og 100 mg tre gange om ugen hos patienter, der vejer 100 kg eller derover.

#### *Patienter, som skifter fra behandling med ESA*

Patienter, som er i behandling med et ESA, kan skifte til roxadustat, men et skifte for dialysepatienter, der ellers er stabile ved behandling med ESA, bør kun overvejes, når der er en gyldig klinisk grund (se pkt. 4.4 og 5.1).

Et skifte for ikke-dialysepatienter, der ellers er stabile ved behandling med ESA, er ikke undersøgt. En beslutning om at behandle disse patienter med roxadustat skal baseres på en overvejelse af fordele og risici for den enkelte patient.

Den anbefalede startdosis roxadustat er baseret på den gennemsnitlige ordinerede ESA-dosis i de 4 uger umiddelbart før skiftet (se tabel 1).

Den første dosis roxadustat skal anvendes som erstatning for den næste planlagte dosis af det aktuelt ordinerede ESA.

**Tabel 1. Startdoser af roxadustat, der skal tages tre gange om ugen af patienter, som skifter fra et ESA**

Intravenøs eller subkutan dosis darbepoetin alfa (mikrogram pr. uge)	Intravenøs eller subkutan dosis epoetin (IE pr. uge)	Intravenøs eller subkutan dosis methoxypolyethylenglycol-epoetin beta (mikrogram pr. måned)	Dosis roxadustat (milligram tre gange om ugen)
Under 25	Under 5 000	Under 80	70
Fra 25 til under 40	Fra 5 000 til 8 000	Fra 80 til og med 120	100
Fra 40 til og med 80	Over 8 000 til og med 16 000	Fra over 120 til og med 200	150
Over 80	Over 16 000	Over 200	200

ESA: erythropoiesestimulerende middel

#### *Dosisjustering og Hb-overvågning*

Den individualiserede vedligeholdelsesdosis strækker sig fra 20 mg til 400 mg tre gange om ugen (se afsnittet *Maksimal anbefalet dosis*). Hb-niveauerne skal overvåges hver anden uge, indtil det ønskede Hb-niveau på mellem 10 og 12 g/dl er nået og stabiliseret, og derefter hver 4. uge eller som klinisk indiceret.

Roxadustatdosen kan justeres trinvist op eller ned i forhold til startdosen 4 uger efter behandlingens start og derefter hver 4. uge, medmindre Hb-niveauet stiger med mere end 2 g/dl. Hvis det sker, skal dosen omgående reduceres med ét trin. Når roxadustatdosen justeres, skal der tages højde for det aktuelle Hb-niveau og ændringen af Hb-niveauet inden for de seneste 4 uger, og dosisjusteringstrinnene i den dosisjusteringsalgoritme, der er beskrevet i tabel 2, skal følges.

De trinvis op- eller nedjusteringer af dosen skal være i overensstemmelse med rækkefølgen af de tilgængelige doser:

20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (kun til CKD-patienter i dialyse).

**Tabel 2. Regler for dosisjustering**

Ændring af Hb-niveauet inden for de seneste 4 uger <sup>1</sup>	Aktuelt Hb-niveau (g/dl):			
	Under 10,5	Mellem 10,5 og 11,9	Mellem 12,0 og 12,9	13,0 eller højere
Ændringen af værdi på over +1,0 g/dl	Ingen ændring	Reducer dosen med ét trin	Reducer dosen med ét trin	Overvåg Hb-niveauet uden dosering,
Ændringen af værdi på mellem -1,0 og +1,0 g/dl	Øg dosen med ét trin	Ingen ændring	Reducer dosen med ét trin	og genoptag doseringen, når Hb-niveauet er under
Ændringen af værdi på under -1,0 g/dl	Øg dosen med ét trin	Øg dosen med ét trin	Ingen ændring	12,0 g/dl, med en dosis, der er reduceret med to trin

Roxadustatdosen bør ikke justeres hyppigere end én gang hver 4. uge, medmindre Hb-niveauet stiger med over 2 g/dl på et hvilket som helst tidspunkt inden for en periode på 4 uger. Hvis det sker, skal dosen omgående reduceres med ét trin.

<sup>1</sup>Ændring i niveauet af hæmoglobin (Hb) inden for de seneste 4 uger = (aktuel Hb-værdi) – (tidligere Hb-værdi målt 4 uger før).

Hvis der er behov for yderligere dosisreduktion hos en patient, som allerede får den laveste dosis (20 mg tre gange om ugen), må dosen på 20 mg ikke reduceres ved at dele tabletten, men kun ved at reducere dosishyppigheden til to gange om ugen. Hvis der er behov for yderligere dosisreduktion, kan dosishyppigheden reduceres yderligere til én gang om ugen.

#### *Vedligeholdelsesdosis*

Efter stabilisering til Hb-målniveauer på mellem 10 og 12 g/dl skal Hb-niveauerne fortsat overvåges jævnlige, og reglerne for dosisjustering skal følges (se tabel 2).

#### *Patienter, som påbegynder dialyse under behandling med roxadustat*

Der er ikke behov for specifik dosisjustering for CKD-patienter, som påbegynder dialyse under behandling med roxadustat. De normale regler for dosisjustering (se tabel 2) skal følges.

#### *Samtidig behandling med roxadustat og induktorer eller hæmmere*

Ved påbegyndelse eller seponering af samtidig behandling med stærke CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller -induktorer (f.eks. rifampicin) eller UGT1A9-hæmmere (f.eks. probenecid): Hb-niveauerne skal overvåges rutinemæssigt, og reglerne for dosisjustering skal følges (se tabel 2 samt pkt. 4.5 og 5.2).

#### *Maksimal anbefalet dosis*

Patienter, som ikke er i dialyse, må ikke få ordineret en roxadustatdosis på over 3 mg/kg legemsvægt eller 300 mg tre gange om ugen, alt efter hvilken værdi der er lavest.

Patienter, som er i dialyse, må ikke få ordineret en roxadustatdosis på over 3 mg/kg legemsvægt eller 400 mg tre gange om ugen, alt efter hvilken værdi der er lavest.

#### *Glemte dosis*

Hvis patienten glemmer at tage en dosis, og der er mere end 1 dag til den næste planlagte dosis, skal den glemte dosis tages hurtigst muligt. Hvis der én dag eller derunder til den næste planlagte dosis, skal den glemte dosis springes over, og den næste dosis tages på den næste planlagte dag. I begge tilfælde skal den normale dosisplan derefter følges igen.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Der er ikke behov for justering af startdosen hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

##### *Patienter med leverinsufficiens*

Der er ikke behov for justering af startdosisniveauet hos patienter med let leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse A) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af roxadustat til patienter med moderat leverinsufficiens. Ved påbegyndelse af behandling af patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse B) skal startdosen halveres eller reduceres til det dosisniveau, der er tættest på det halve af startdosis. Evrenzo anbefales ikke til patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C), da sikkerhed og virkning hos denne population ikke er evalueret (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af roxadustat hos pædiatriske patienter på under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Evrenzo filmovertrukne tabletter tages oralt med eller uden mad. Tabletterne skal sluges hele og må hverken tygges, deles eller knuses på grund af manglende kliniske data under disse forhold, og for at beskytte den lysfølsomme tabletterne mod fotonedbrydning.

Tabletterne skal tages mindst 1 time efter administration af fosfatbindere (bortset fra lanthan) eller andre lægemidler, som indeholder multivalente kationer såsom calcium, jern, magnesium eller aluminium (se pkt. 4.5 og 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Evrenzo er kontraindiceret til patienter, hvor følgende gør sig gældende:

- Overfølsomhed over for det aktive stof, jordnødder eller soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet i tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Kardiovaskulær risiko og risiko for dødelighed

Samlet set er den kardiovaskulære risiko og risikoen for dødelighed ved behandling med roxadustat vurderet som værende sammenlignelig med den kardiovaskulære risiko og risikoen for dødelighed ved ESA-behandling baseret på data fra direkte sammenligning af begge behandlinger (se pkt. 5.1). Da denne risiko ikke kan vurderes med tilstrækkelig sikkerhed i forhold til placebo hos patienter med anæmi, der er forbundet med CKD, og som ikke er i dialyse, bør beslutningen om at behandle disse patienter med roxadustat baseres på de samme overvejelser, som ville blive foretaget inden behandling med et ESA. Derudover er der identificeret flere bidragende faktorer, som kan medføre denne risiko, herunder manglende respons på behandling og skifte for stabile ESA-behandlede dialysepatienter (se pkt. 4.2 og 5.1). I tilfælde af manglende respons, skal behandling med roxadustat ikke fortsættes længere end 24 uger efter behandlingsstart (se pkt. 4.2). Et skifte for dialysepatienter, der ellers er stabile ved behandling med ESA, bør kun overvejes, når der er en gyldig klinisk grund (se pkt. 4.2). Denne risiko kunne ikke estimeres for stabile ESA-behandlede patienter med anæmi, der er forbundet med CKD, som ikke er i dialyse, da disse patienter ikke er undersøgt. En beslutning om at behandle disse patienter med roxadustat skal baseres på en overvejelse af fordele og risici for den enkelte patient.

#### Trombotiske vaskulære hændelser

Den indberettede risiko for trombotiske vaskulære hændelser (TVE'er) skal omhyggeligt opvejes mod de fordele, der kan opnås ved behandling med roxadustat, især hos patienter med risikofaktorer for TVE, herunder fedme og tidligere forekomst af TVE'er (f.eks. dyb venetrombose [DVT] og lungeemboli [PE]). Dyb venetrombose blev indberettet som almindelig og lungeemboli som ikke almindelig hos patienter i kliniske studier. De fleste tilfælde af DVT og PE var alvorlige.

Der er blevet indberettet tilfælde af cerebrovaskulære hændelser, herunder dødelige tilfælde af cerebralt infarkt, hos patienter behandlet med roxadustat.

Trombose ved vaskulær adgang (VAT) blev indberettet som meget almindelig hos CKD-patienter i dialyse i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Hos CKD-patienter i dialyse var forekomsten af VAT hos roxadustatbehandlede patienter størst i de første 12 uger efter påbegyndelse af behandling, med Hb-værdier på over 12 g/dl og en stigning i Hb-værdierne på over 2 g/dl inden for 4 uger. Det anbefales at overvåge Hb-niveauerne og justere dosis i henhold til reglerne for dosisjustering (se tabel 2) for at undgå Hb-niveauer på over 12 g/dl og en stigning i Hb-værdierne på over 2 g/dl inden for 4 uger.

Patienter, som udviser tegn og symptomer på TVE, skal straks evalueres og behandles i henhold til plejestandarden. Beslutningen om at afbryde eller seponere behandlingen skal baseres på en overvejelse af fordele og risici for den enkelte patient.

#### Anfald

I kliniske studier blev anfald indberettet som almindelige hos patienter, der fik roxadustat (se pkt. 4.8). Roxadustat bør anvendes med forsigtighed hos patienter med fortilfælde af anfald (kramper eller

krampeanfald), epilepsi eller medicinske tilstande, der er forbundet med prædisposition for anfald, f.eks. infektioner i centralnervesystemet (CNS). Beslutningen om at afbryde eller seponere behandlingen skal baseres på en overvejelse af fordele og risici for den enkelte patient.

### Alvorlige infektioner

De hyppigst indberettede alvorlige infektioner var lungebetændelse og urinvejsinfektioner. Patienter, som udviser tegn og symptomer på infektion, skal straks evalueres og behandles i henhold til plejestandarden.

### Sepsis

Sepsis er en af de hyppigst indberettede alvorlige infektioner, og indberetningerne omfatter også tilfælde med dødelig udgang. Patienter, som udviser tegn og symptomer på sepsis (f.eks. i form af en infektion, der spreder sig i kroppen med lavt blodtryk og risiko for organsvigt til følge), skal straks evalueres og behandles i henhold til plejestandarden.

### Sekundær hypothyreoidisme

Der er indberettet tilfælde af sekundær hypothyreoidisme ved brug af roxadustat (se pkt. 4.8). Disse reaktioner var reversible ved seponering af roxadustat. Overvågning af thyroideafunktionen anbefales som klinisk indiceret.

### Utilstrækkelig respons på behandling

Utilstrækkelig respons på behandling med roxadustat bør medføre søgning efter årsagsfaktorer. Eventuelle næringsstofmangler skal afhjælpes. Interkurrente infektioner, okkult blodtab, hæmolyse, svær aluminiumtoksicitet, underliggende hæmatologiske sygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere den erythropoietiske respons. En reticulocyttælling bør overvejes som en del af evalueringen. Hvis de typiske årsager til manglende respons er udelukket, og patienten har reticulocytopeni, bør en undersøgelse af knoglemarven overvejes. Når utilstrækkelig respons på behandlingen ikke har en årsag, der kan håndteres, må behandling med Evrenzo ikke fortsættes ud over 24 uger.

### Leverinsufficiens

Der skal udvises forsigtighed, når roxadustat administreres til patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse B). Evrenzo anbefales ikke til patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 5.2).

### Graviditet og kontraception

Roxadustat bør ikke anvendes til kvinder, som er gravide eller planlægger at blive gravide, eller som diagnosticeres med anæmi, der er forbundet med CKD, under graviditeten. I sådanne tilfælde skal der i stedet påbegyndes alternativ behandling, hvis det er relevant. Hvis patienten bliver gravid under administration af roxadustat, skal behandlingen seponeres, og alternativ behandling skal påbegyndes, hvis det er relevant. Kvinder i den fertile alder skal anvende meget sikker kontraception under behandlingen og i mindst en uge efter den sidste dosis Evrenzo (se pkt. 4.3 og 4.6).

### Fejlanvendelse

Fejlanvendelse kan medføre en for stor forøgelse af det pakkede cellevolumen. Dette kan være forbundet med livstruende komplikationer i hjerte-kar-systemet.

### Hjælpestoffer

Evrenzo indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Evrenzo indeholder Allura Red AC aluminiumlak (se pkt. 6.1), som kan forårsage allergiske reaktioner.

Evrenzo indeholder spor af sojalecithin. Patienter, der er allergiske over for jordnødder eller soja, må ikke anvende dette lægemiddel.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Andre lægemidlers indvirkning på roxadustat

#### *Fosfatbindere og andre lægemidler, som indeholder multivalente kationer*

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af roxadustat og fosfatbinderen sevelamercarbonat eller calciumacetat en reduktion af AUC for roxadustat med henholdsvis 67 % og 46 % og af  $C_{\max}$  med henholdsvis 66 % og 52 %. Roxadustat kan danne et chelat med multivalente kationer, f.eks. i fosfatbindere eller andre produkter, der indeholder calcium, jern, magnesium eller aluminium. Trinvis administration af fosfatbindere (med et interval på mindst 1 time) havde ingen klinisk signifikant effekt på roxadustateksponeringen hos patienter med CKD. Roxadustat skal tages mindst 1 time efter administration af fosfatbindere eller andre lægemidler eller kosttilskud, som indeholder multivalente kationer (se pkt. 4.2). Denne begrænsning gælder ikke for lanthancarbonat, da samtidig administration af roxadustat og lanthancarbonat ikke medførte en klinisk signifikant ændring af plasmaeksposeringen for roxadustat.

#### *Modifikatorer af CYP2C8- eller UGT1A9-aktivitet*

Roxadustat er et substrat for CYP2C8 og UGT1A9. Hos raske forsøgspersoner fik samtidig administration af roxadustat og gemfibrozil (en CYP2C8- og OATP1B1-hæmmer) eller probenecid (en UGT- og OAT1/OAT3-hæmmer) AUC for roxadustat til at stige 2,3 gange og  $C_{\max}$  til at stige 1,4 gange. Hb-niveauerne skal overvåges ved påbegyndelse eller seponering af samtidig behandling med gemfibrozil, probenecid, andre stærke CYP2C8-hæmmere eller -induktorer eller andre stærke UGT1A9-hæmmere. Roxadustat-dosen skal justeres i henhold til reglerne for dosisjustering (se tabel 2) ud fra Hb-overvågningen.

### Roxadustats indvirkning på andre lægemidler

#### *OATP1B1- eller BCRP-substrater*

Roxadustat er en BCRP- og OATP1B1-hæmmer. Disse transportører spiller en vigtig rolle for tarmenes og leverens optagelse og udskillelse af statiner. Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af 200 mg roxadustat og simvastatin en stigning i AUC og  $C_{\max}$  for simvastatin på henholdsvis 1,8 og 1,9 gange og i AUC og  $C_{\max}$  for simvastatinsyre (simvastatins aktive metabolit) på henholdsvis 1,9 og 2,8 gange. Koncentrationen af simvastatin og simvastatinsyre steg ligeledes ved administration af simvastatin 2 timer før eller 4 eller 10 timer efter roxadustat. Samtidig administration af 200 mg roxadustat og rosuvastatin medførte en stigning i AUC og  $C_{\max}$  for rosuvastatin på henholdsvis 2,9 og 4,5 gange. Samtidig administration af 200 mg roxadustat og atorvastatin medførte en stigning i AUC og  $C_{\max}$  for atorvastatin på henholdsvis 2,0 og 1,3 gange.

Der forventes også interaktioner med andre statiner. Ved samtidig administration med roxadustat skal der tages højde for denne interaktion, og det skal kontrolleres, om de bivirkninger, der er forbundet med statiner, forekommer, og om der er behov for reduktion af statindosen. Oplysningerne om ordination af statiner skal bruges som reference ved fastlæggelsen af en passende statindosis til den enkelte patient.

Roxadustat øger muligvis plasmaeksposeringen for andre lægemidler, der er substrater for BCRP eller OATP1B1. Kontrollér for mulige bivirkninger ved samtidigt administrerede lægemidler, og juster dosen i henhold hertil.

### Roxadustat og ESA'er

Det anbefales ikke at kombinere administration af roxadustat og ESA'er, da virkningen af denne kombination ikke er undersøgt.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet, kvinder i den fertile alder og kontraception

Der er ingen data om anvendelse af roxadustat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Roxadustat er kontraindiceret i graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).



Roxadustat bør ikke anvendes i graviditetens første og andet trimester (se pkt. 4.4).

Hvis patienten bliver gravid under administration af Evrenzo, skal behandlingen seponeres, og der skal skiftes til alternative behandlingsformer, hvis det er relevant (se pkt. 4.3).

#### Amning

Det er ukendt, om roxadustat/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige data fra dyreforsøg viser, at roxadustat udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). Evrenzo er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3 og 5.3).

#### Fertilitet

I dyreforsøg med roxadustat blev der ikke påvist nogen indvirkning på hverken hanners eller hunners fertilitet. Der blev dog registreret ændringer i hanrotters forplantningsorganer. Roxadustats potentielle indvirkning på mænds fertilitet er i øjeblikket ukendt. Ved en dosis, der var toksisk for moderen, blev der registreret en stigning i antallet af fostertab (se pkt. 5.3). Kvinder i den fertile alder skal anvende meget sikker kontraception under behandlingen og i mindst en uge efter den sidste dosis Evrenzo.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Roxadustat påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er indberettet anfald under behandling med Evrenzo (se pkt. 4.4). Der skal derfor udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofil

Evrenzos sikkerhed blev evalueret hos 3 542 ikke-dialyseafhængige (NDD) og 3 353 dialyseafhængige (DD) patienter, som havde anæmi og CKD og havde fået mindst én dosis roxadustat.

De hyppigste ( $\geq 10\%$ ) bivirkninger, der er forbundet med roxadustat, er hypertension (13,9 %), trombose ved vaskulær adgang (12,8 %), diarré (11,8 %), perifert ødem (11,7 %), hyperkaliæmi (10,9 %) og kvalme (10,2 %).

De hyppigste ( $\geq 1\%$ ) alvorlige bivirkninger, der er forbundet med roxadustat, er sepsis (3,4 %), hyperkaliæmi (2,5 %), hypertension (1,4 %) og dyb venetrombose (1,2 %).

#### Bivirkninger opstillet i tabelform

De bivirkninger, der blev observeret under de kliniske studier og/eller efter markedsføring, er i dette punkt anført efter hyppighedskategori.

Hyppighedskategorierne er defineret som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 3. Bivirkninger**

<b>MedDRA-systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Hyppighedskategori</b>	<b>Bivirkning</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Sepsis
Det endokrine system	Ikke kendt	Sekundær hypothyreoidisme
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hyperkaliæmi
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnløshed
Nervesystemet	Almindelig	Anfald og hovedpine
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension og trombose ved vaskulær adgang (VAT) <sup>1</sup>
	Almindelig	Dyb venetrombose (DVT)
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme og diarré
	Almindelig	Konstipation, opkastning
Hud og subkutane væv	Ikke kendt	Generaliseret eksfoliativ dermatitis
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hyperbilirubinæmi
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Lungeemboli
Almene symptomer og reaktioner på administrationssstedet	Meget almindelig	Perifert ødem
Undersøgelser	Ikke kendt	Nedsat thyreoideastimulerende hormon (TSH) i blodet, øget kobberindhold i blodet

<sup>1</sup>Denne bivirkning forekom hos CKD-patienter, som var i dialyse under administration af roxadustat.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Trombotiske vaskulære hændelser*

Hos CKD-patienter, som ikke var i dialyse, var DVT-hændelser ikke almindelige, idet de forekom hos 1,0 % (0,6 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i roxadustatgruppen og 0,2 % (0,2 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i placebogruppen. Hos CKD-patienter, som var i dialyse, var forekomsten af DVT-hændelser 1,3 % (0,8 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i roxadustatgruppen og 0,3 % (0,1 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i ESA-gruppen (se pkt. 4.4).

Hos CKD-patienter, som ikke var i dialyse, var den observerede forekomst af lungeemboli 0,4 % (0,2 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i roxadustatgruppen sammenlignet med 0,2 % (0,1 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i placebogruppen. Hos CKD-patienter, som var i dialyse, var den observerede forekomst af lungeemboli 0,6 % (0,3 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i roxadustatgruppen sammenlignet med 0,5 % (0,3 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i ESA-gruppen (se pkt. 4.4).

Hos CKD-patienter, som var i dialyse, var den observerede forekomst af trombose ved vaskulær adgang 12,8 % (7,6 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i roxadustatgruppen sammenlignet med 10,2 % (5,4 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i ESA-gruppen (se pkt. 4.4).

### *Anfald*

Hos CKD-patienter, som ikke var i dialyse, var forekomsten af anfald 1,1 % (0,6 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i roxadustatgruppen og 0,2 % (0,2 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i placebogruppen (se pkt. 4.4).

Hos CKD-patienter, som var i dialyse, var forekomsten af anfald 2,0 % (1,2 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i roxadustatgruppen og 1,6 % (0,8 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i ESA-gruppen (se pkt. 4.4).

### *Sepsis*

Hos CKD-patienter, som ikke var i dialyse, var den observerede forekomst af sepsis 2,1 % (1,3 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i roxadustatgruppen sammenlignet med 0,4 % (0,3 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i placebogruppen. Hos patienter, som var i dialyse, var den observerede forekomst af sepsis 3,4 % (2,0 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i roxadustatgruppen sammenlignet med 3,4 % (1,8 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i ESA-gruppen (se pkt. 4.4).

### *Hudreaktioner*

Generaliseret eksfoliativ dermatitis, en del af alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), er blevet indberettet under postmarketing overvågning og har vist en sammenhæng med roxadustat behandling (ukendt hyppighed).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Supraterapeutiske enkeltdoser af roxadustat på 5 mg/kg (op til 510 mg) var hos raske forsøgspersoner forbundet med en forbigående forhøjet hjertefrekvens, hyppigere forekomst af lette til moderate smerter i knogler, led og muskler, hovedpine, sinustakykardi og, mindre almindeligt, lavt blodtryk. Ingen af disse episoder var alvorlige. Overdosering af roxadustat kan medføre Hb-niveauer, der er højere end det ønskede niveau (10-12 g/dl), hvilket skal afhjælpes med seponering eller reduktion af roxadustatdosis (se pkt. 4.2) samt omhyggelig overvågning og behandling som klinisk indiceret. Roxadustat og dets metabolitter fjernes ikke signifikant ved hæmodialyse (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: midler mod anæmi, andre midler mod anæmi, ATC-kode: B03XA05.

#### Virkningsmekanisme

Roxadustat er en hypoksi-inducerbar faktor, prolylhydroxylasehæmmer (HIF-PHI). HIF-PH-enzymers aktivitet styrer de intracellulære niveauer af HIF, som er en transskriptionsfaktor, der regulerer ekspressionen af gener, som er involveret i erythropoiese. Aktivisering af HIF-vejen er vigtig for at øge produktionen af røde blodlegemer i den adaptive respons på hypoksi. Via den reversible hæmning af HIF-PH stimulerer roxadustat en koordineret erythropoietisk respons, som omfatter forhøjelse af niveauerne af endogent erythropoietin (EPO) i plasma, regulering af jerntransportproteiner og reduktion af hepcidin (et jernregulerende protein, der øges under inflammation ved CKD). Dette medfører bedre biotilgængelighed af jern, øget Hb-produktion og en stigning i antallet af røde blodlegemer.

### Farmakodynamisk virkning

#### *Indvirkning på QTc og hjertefrekvens*

I et omfattende QT (TQT)-studie med administration af roxadustat til raske forsøgspersoner i en terapeutisk enkeltdosis på 2,75 mg/kg og en supratherapeutisk enkeltdosis på 5 mg/kg (op til 510 mg) blev der ikke påvist en forlængelse af QTc-intervallet. I det samme omfattende QT-studie blev der påvist en placebokorrigeret stigning i hjertefrekvensen på op til 9-10 bpm 8-12 timer efter dosis for dosen på 2,75 mg/kg og 15-18 bpm 6-12 timer efter dosis for dosen på 5 mg/kg.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Udviklingsprogram for CKD-patienter med anæmi*

Sikkerhed og virkning af roxadustat blev evalueret i mindst 52 uger i et verdensomspændende fase 3-program, som omfattede 8 randomiserede multicenterstudier af ikke-dialyseafhængige (NDD) og dialyseafhængige (DD) CKD-patienter med anæmi (se tabel 4).

Tre studier af CKD-NDD-patienter i fase 3-5 var dobbeltblindede og placebokontrollerede studier (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060 og OLYMPUS, D5740C00001), og ét studie var åbent og ESA-kontrolleret (DOLOMITES, 1517-CL-0610) med darbepoetin alfa som komparator. I alle NDD-studier blev virkningen og sikkerheden for patienter, som ikke var blevet behandlet med ESA, vurderet ved korrigeret og efterfølgende opretholdelse af Hb inden for målområdet mellem 10 og 12 g/dl (behandlingssituation med Hb-korrigeret).

I fire åbne, ESA-kontrollerede DD-studier (kontrol: epoetin alfa og/eller darbepoetin alfa) af patienter i hæmodialyse eller peritonealdialyse blev virkningen og sikkerheden vurderet i forskellige behandlingssituationer:

- i en behandlingssituation med Hb-korrigeret (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- i en behandlingssituation med skift fra ESA, hvor patienter skiftede fra behandling med et ESA til opretholdelse af Hb inden for målområdet (PYRENEES, 1517-CL-0613 og SIERRAS, FGCL-4592-064).
- eller i en behandlingssituation med en kombination af Hb-korrigeret og skift fra ESA (ROCKIES, D5740C00002).

Patienterne i NDD-studierne havde CKD i fase 3-5 og var ikke i dialyse. Alle patienter havde en gennemsnitlig Hb-værdi på  $\leq 10,0$  g/dl med undtagelse af patienter i DOLOMITES-studiet (1517-CL-0610), hvor en gennemsnitlig Hb-værdi på  $\leq 10,5$  g/dl var tilladt. Der blev stillet krav om ferritinniveauer på  $\geq 30$  ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608 og ANDES, FGCL-4592-060),  $\geq 50$  ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) eller  $\geq 100$  ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Bortset fra patienterne i (OLYMPUS, D5740C00001)-studiet, hvor behandling med ESA var tilladt indtil 6 uger før randomisering, måtte patienterne ikke være blevet behandlet med ESA inden for 12 uger før randomisering.

I DD-studierne var det et krav, at patienterne var i dialyse: stabile DD-patienter i PYRENEES-studiet (1517-CL-0613), hvilket blev defineret som dialyse i over 4 måneder, eller DD-patienter i kortvarig dialysebehandling (ID) i HIMALAYAS-studiet (FGCL-4592-063), hvilket blev defineret som dialyse i  $\geq 2$  uger, men  $\leq 4$  måneder. Patienterne i SIERRAS-studiet (FGCL-4592-064) og ROCKIES-studiet (D5740C00002) omfattede både stabile DD-patienter (cirka 80-90 %) og ID-DD-patienter (cirka 10-20 %). Der blev stillet krav om ferritinniveauer på  $\geq 100$  ng/ml hos alle patienter. Det var et krav, at alle patienter havde fået ESA administreret intravenøst eller subkutant i mindst 8 uger før randomisering, bortset fra patienterne i HIMALAYAS-studiet (FGCL-4592-063), som ikke omfattede patienter, der var blevet behandlet med ESA inden for 12 uger før randomisering.

Behandling med roxadustat blev foretaget i henhold til den doseringsvejledning, der er beskrevet i pkt. 4.2.

De demografiske karakteristika og alle karakteristika ved baseline i studierne var sammenlignelige for roxadustat- og kontrolgrupperne. Medianalderen ved randomisering var 55-69 år med mellem 16,6 % og 31,1 % i aldersgruppen 65-74 år og mellem 6,8 % og 35 % i aldersgruppen  $\geq 75$  år. Mellem 40,5 % og 60,7 % af patienterne var kvinder. De racer, der var mest repræsenteret i studierne, var hvide,

sorte/afroamerikanere og asiater. De mest almindelige CKD-ætiologier var diabetisk og hypertensiv nefropati. Medianniveauerne for Hb strakte sig fra 8,60 til 10,78 g/dl. Cirka 50-60 % af NDD-patienterne og 80-90 % af DD-patienterne havde fyldte jerndepoter ved baseline.

Data fra syv fase 3-studier blev samlet i to separate populationer (tre NDD-populationer og fire DD-populationer) (se tabel 4).

NDD-poolen omfattede tre placebokontrollerede NDD-studier (2 386 patienter, som fik roxadustat, og 1 884 patienter, som fik placebo). Data fra det ESA-kontrollerede fase 3-NDD-studie DOLOMITES (1517-CL-0610; 323 patienter, som fik roxadustat, og 293 patienter, som fik darbepoetin alfa) er ikke inkluderet i de NDD-poolede analyser, da dette studie er det eneste åbne, aktivt kontrollerede studie i NDD-populationen.

DD-poolen omfattede fire ESA-kontrollerede DD-studier (2 354 patienter, som fik roxadustat, og 2 360 patienter, som fik ESA [epoetin alfa og/eller darbepoetin alfa]). I DD-poolen blev der defineret to underpools, som skulle afspejle de to forskellige behandlingssituationer:

- De patienter i DD-populationen, som havde været i dialyse i mere end 2 uger og under 4 måneder, blev kategoriseret som DD-patienter i kortvarig dialysebehandling (ID) (ID-DD-poolen) for at afspejle behandlingssituationen med Hb-korrigerende.
- De DD-patienter, som havde været i dialyse i længere tid end fire måneder, blev kategoriseret som stabile DD-patienter (poolen med stabile DD-patienter) for at afspejle behandlingssituationen med skift fra ESA.

**Tabel 4. Oversigt over roxadustat-fase 3-udviklingsprogrammet for CKD-patienter med anæmi**

Studier med NDD-patienter				
	Placebokontrollerede studier (NDD-poolen)			ESA-kontrol (darbepoetin alfa)
Behandlingssituation	Hb-korrigerende			
Studie	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomiseret (roxadustat/ komparator)	594 (391/203)	916 (611/305)	2760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
Studier med DD-patienter				
	ESA-kontrollerede studier (DD-poolen) (epoetin alfa eller darbepoetin alfa)			
Behandlingssituation	Skift fra ESA		Hb-korrigerende	Skift fra ESA og Hb-korrigerende
Studie	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomiseret (roxadustat/ komparator)	834 (414/420)	740 (370/370)	1039 (522/517)	2101 (1 048/1 053)

DD: dialyseafhængige; ESA: erythropoiesestimulerende middel; Hb: hæmoglobin; NDD: ikke-dialyseafhængige.

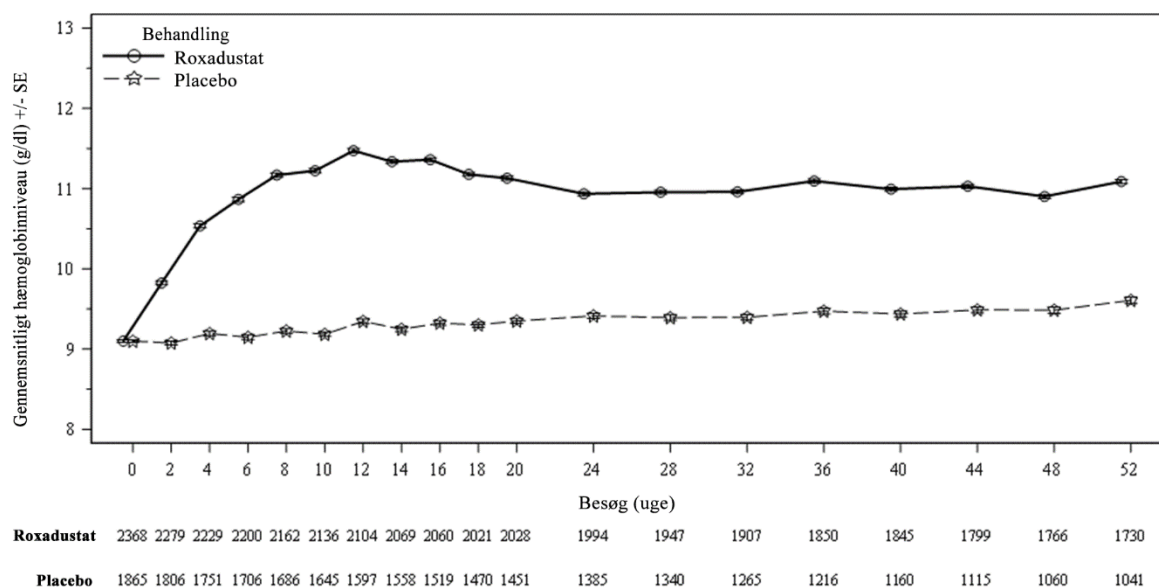
## NDD-CKD-patienter

### Resultater vedrørende virkning

#### Hb-udvikling under behandlingen

I kliniske studier er det blevet påvist, at roxadustat er effektivt til at opnå og opretholde målniveauer af Hb (10-12 g/dl) hos CKD-patienter, som har anæmi, og som ikke er i dialyse (se figur 1).

**Figur 1. Gennemsnitligt (SE) Hb-niveau (g/dl) over tid op til uge 52 (FAS); NDD-poolen (Hb-korrigerende)**



FAS: fuldstændigt analysesæt; Hb: hæmoglobin; NDD: ikke-dialyseafhængige; SE: standardfejl.

#### De vigtigste Hb-effektendepunkter for NDD-CKD-patienter

Hos NDD-patienter med behov for behandling af anæmi ved Hb-korrigerende var den andel af patienterne, der opnåede Hb-respons inden for de første 24 uger, højere i roxadustatgruppen (80,2 %) end i placebogruppen (8,7 %). Der var en statistisk signifikant stigning i Hb fra baseline til uge 28-36 i roxadustatgruppen (1,91 g/dl) sammenlignet med placebogruppen (0,14 g/dl), og den nedre grænse for 95 %-konfidensintervallet er over 1. I NDD-studierne blev der opnået en stigning i Hb på mindst 1 g/dl med en mediantid på 4,1 uger (se tabel 5).

I det åbne, ESA-kontrollerede NDD-studie DOLOMITES (1517-CL-0610) var den andel af patienterne, der opnåede Hb-respons inden for de første 24 uger, noninferior i roxadustatgruppen (89,5 %) end ved behandling med darbepoetin alfa (78 %) (se tabel 5).

**Tabel 5. De vigtigste Hb-effektendepunkter (NDD)**

Population	NDD-CKD-patienter			
Behandlingssituation	Hb-korrigerig		Hb-korrigerig	
Endepunkt/ parameter	NDD-poolen (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 286	Darbepoetin alfa n = 273
Andel af patienterne, der opnåede Hb-respons <sup>a</sup>				
Respondenter, n (%) [CI på 95 %]	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]
Forskel mellem andele [CI på 95 %]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Odds ratio [CI på 95 %]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
P-værdi	< 0,0001		ND	
Ændring i Hb i forhold til baseline (g/dl) <sup>b</sup>				
Gennemsnitlig (SD) baseline	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Gennemsnitlig (SD) CFB	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
LS-gennemsnit	1,91	0,14	1,85	1,84
Forskel i LS-gennemsnit [CI på 95 %]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
P-værdi	< 0,0001		0,844	

CFB: ændring i forhold til baseline; CI: konfidensinterval; CKD: kronisk nyresygdom; FAS: fuldstændigt analysesæt; Hb: hæmoglobin; LS: Least Squares (mindste kvadraters metode); ND: ikke udført; NDD: ikke-dialyseafhængige; PPS: i henhold til protokolsæt; SD: standardafvigelse.

<sup>a</sup>Hb-respons inden for de første 24 uger.

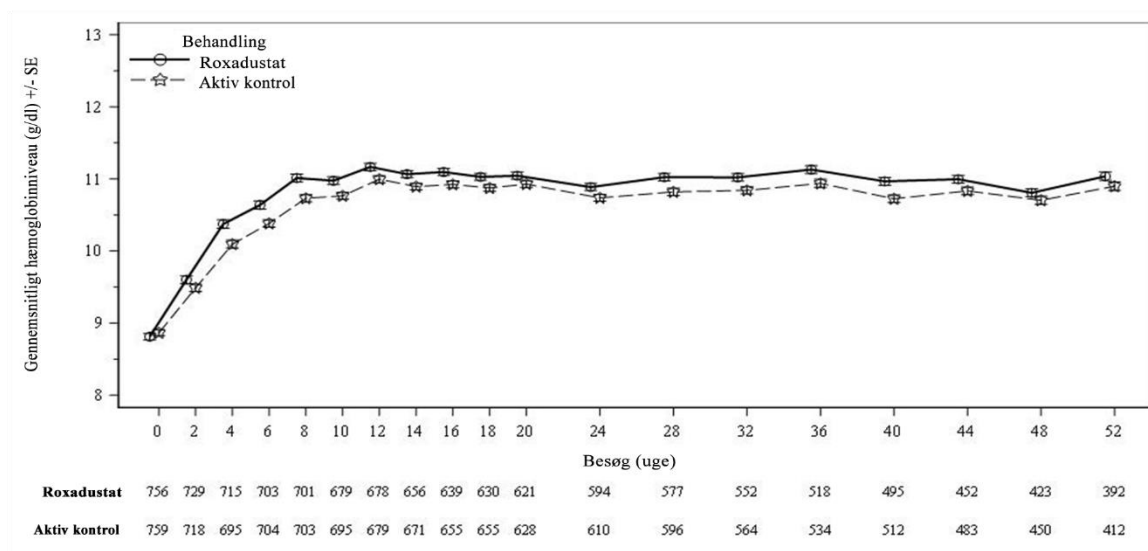
<sup>b</sup>Ændring i forhold til baseline i Hb til uge 28 til 36.

### DD-CKD-patienter

#### Hb-udvikling under behandlingen

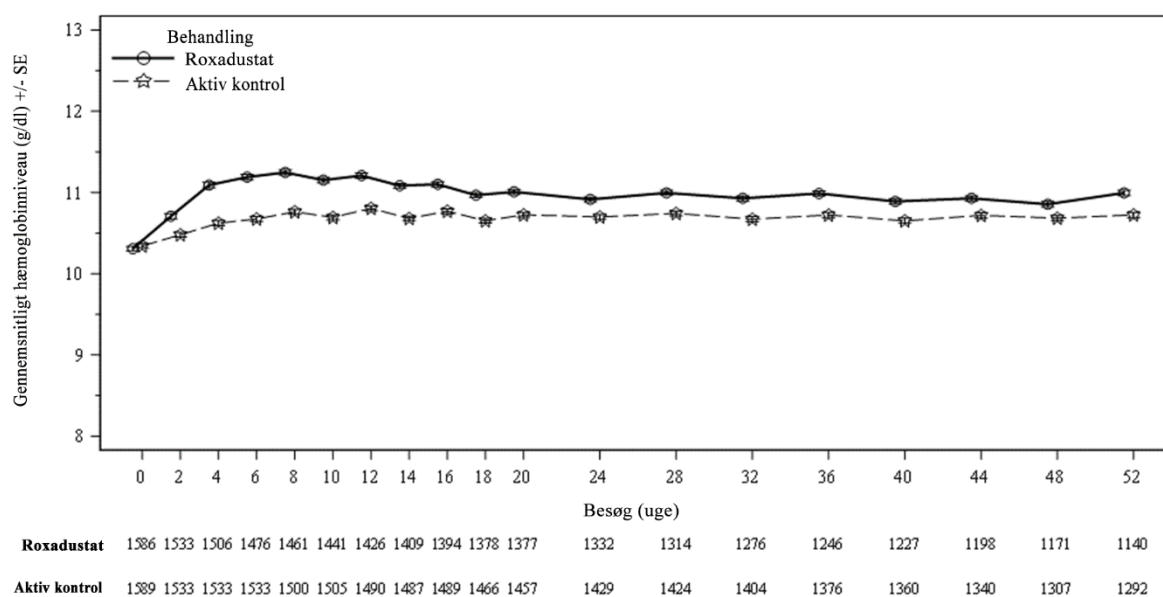
I kliniske studier er det blevet påvist, at roxadustat er effektivt til at opnå og opretholde målniveauer af Hb (10-12 g/dl) hos CKD-patienter i dialyse, uanset om de tidligere er blevet behandlet med ESA (se figur 2 og 3).

**Figur 2. Gennemsnitligt (SE) Hb-niveau op til uge 52 (FAS); ID-DD-underpoolen (Hb-korrigerig)**



DD: dialyseafhængige; FAS: fuldstændigt analysesæt; Hb: hæmoglobin; ID: kortvarig dialysebehandling; SE: standardfejl.

**Figur 3. Gennemsnitligt (SE) Hb-niveau (g/dl) over tid op til uge 52 (FAS); underpoolen med stabile DD-patienter (skift fra ESA)**



DD: dialyseafhængige; ESA: erythropoiesestimulerende middel; FAS: fuldstændigt analysesæt; Hb: hæmoglobin; SE: standardfejl.

#### *De vigtigste Hb-effektendepunkter for DD-CKD-patienter*

Blandt DD-patienter med behov for behandling af anæmi ved Hb-korrigerende og dem, der skiftede fra behandling med ESA, var der en stigning i Hb fra baseline til uge 28-36 i roxadustatgruppen. Denne stigning var sammenlignelig med den, der blev observeret i ESA-gruppen, og den var over den forhåndsspecificerede noninferioritetsmargen på -0,75 g/dl. Den andel af patienterne, der opnåede Hb-respons inden for de første 24 uger, var den samme i roxadustatgruppen og ESA-gruppen (se tabel 6).



**Tabel 6. De vigtigste Hb-effektendepunkter (DD)**

Population	DD-patienter			
Behandlingssituation	Hb-korrigerig		Skift fra ESA	
Endepunkt/ parameter	ID-DD-poolen (FAS/PPS)		Poolen med stabile DD-patienter (PPS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 379	ESA n = 1 417
Ændring i Hb i forhold til baseline (g/dl)				
Gennemsnitlig (SD) baseline	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Gennemsnitlig (SD) CFB	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
LS-gennemsnit	2,17	1,89	0,58	0,28
Forskel i LS-gennemsnit [CI på 95 %]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
P-værdi	0,0013		< 0,0001	
Andel af patienterne, der opnåede Hb-respons <sup>a, b</sup>				
Respondenter, n (%) [CI på 95 %]	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]
Forskel mellem andele [CI på 95 %]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Odds ratio [CI på 95 %]	ND		ND	
P-værdi	ND		ND	

CFB: ændring i forhold til baseline; CI: konfidensinterval; CKD: kronisk nyresygdom; DD: dialyseafhængige; ESA: erythropoiesestimulerende middel; FAS: fuldstændigt analysesæt; Hb: hæmoglobin; ID: kortvarig dialysebehandling; LS: Least Squares (mindste kvadraters metode); ND: ikke udført; PPS: i henhold til protokolsæt; SD: standardafvigelse.

<sup>a</sup>Hb inden for målområdet mellem 10,0 og 12,0 g/dl i uge 28-36 uden redningsbehandling inden for 6 uger før og i løbet af denne evalueringsperiode på 8 uger.

<sup>b</sup>Dataene i ID-DD-poolen blev kun analyseret for uge 28-52.

#### *Redningsbehandling, RBC-transfusion og intravenøs tilførsel af jern*

Roxadustatbehandlings indvirkning på anvendelsen af redningsbehandling, RBC-transfusion og intravenøs tilførsel af jern kan ses i tabel 7 (NDD) og tabel 8 (DD). I kliniske studier medførte behandling med roxadustat en reduktion af hepcidin (en regulator af jernmetabolismen), en reduktion af ferritin og en forøgelse af jernindholdet i serum, mens transferrinmætningen var stabil. Alle disse resultater blev vurderet over tid som indikatorer for jernstatus.

#### *Low Density Lipoprotein-kolesterol (LDL-kolesterol)*

Roxadustatbehandlings indvirkning på LDL-kolesterol kan ses i tabel 7 og 8. Der var en reduktion af de gennemsnitlige niveauer af LDL-kolesterol og High Density Lipoprotein-kolesterol (HDL-kolesterol) hos patienter, der blev behandlet med roxadustat, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo eller ESA. Indvirkningen på LDL-kolesterol var mere udtalt og medførte en reduktion af LDL/HDL-forholdet, og den blev observeret, uanset om der blev anvendt statiner eller ej.

**Tabel 7. Andre effektendepunkter: anvendelse af redningsbehandling, månedlig anvendelse af intravenøs tilførsel af jern og ændring af LDL-kolesterol i forhold til baseline (NDD)**

Population	NDD-CKD-patienter			
Indgreb	Korrigerig		Korrigerig	
Endepunkt/parameter	NDD-poolen (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292
Antal patienter, der fik redningsbehandling, n (%)*	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
Jern (i.v.)	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESA	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Hazard ratio	0,19		ND	
CI på 95 %	0,16; 0,23			
P-værdi	< 0,0001			
Antal patienter, der fik tilført jern (i.v.), n (%)†	ND		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Hazard ratio			0,45	
CI på 95 %			0,26; 0,78	
P-værdi			0,004	
Ændring i LDL-kolesterol (mmol/l) fra baseline til uge 12-28‡				
Analyse ved brug af ANCOVA				
LS-gennemsnit	-0,446	0,066	-0,356	0,047
CI på 95 %	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Forskel i LS-gennemsnit (R-komparator)	-0,513		-0,403	
CI på 95 %	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
P-værdi	< 0,0001		< 0,001	

De p-værdier, der er vist for NDD-poolen, er nominelle p-værdier.

ANCOVA: kovariansanalyse; CI: konfidensinterval; ESA: erythropoiesestimulerende middel; FAS: fuldstændigt analysesæt; IR: incidensrate (pr. 100 patientår for patienter i risikogruppen); i.v.: intravenøst; LDL: lipoprotein med lav densitet; LS: Least Squares (mindste kvadraters metode); ND: ikke udført; NDD: ikke-dialyseafhængige; R: roxadustat; RBC: røde blodlegemer.

\* Med henblik på anvendelse til redningsbehandling blev NDD-poolen analyseret op til uge 52.

†I uge 1-36.

‡For OLYMPUS (D5740C00001)-studiets vedkommende blev ændringen i LDL-kolesterol i forhold til baseline kun vurderet til og med uge 24.

**Tabel 8. Andre effektendepunkter: anvendelse af redningsbehandling, månedlig anvendelse af intravenøs tilførsel af jern og ændring af LDL-kolesterol i forhold til baseline (DD)**

Population	DD-CKD-patienter			
Indgreb	Korrigerings		Skift	
Endepunkt/ parameter	ID-DD-poolen (FAS)		Poolen med stabile DD-patienter (FAS)	
	Roxadustat n = 756	ESA n = 759	Roxadustat n = 1 586	ESA n = 1 589
<b>Gennemsnitlig mængde tilført jern (i.v.) pr. måned i uge 28-52 (mg)*</b>				
N	606	621	1414	1486
Gennemsnit (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
<b>Ændring i LDL-kolesterol (mmol/l) fra baseline til uge 12-28</b>				
<b>Analyse ved brug af ANCOVA</b>				
LS-gennemsnit	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
CI på 95 %	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Forskel i LS-gennemsnit (R-komparator)	-0,453		-0,373	
CI på 95 %	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
P-værdi	< 0,0001		< 0,0001	

De p-værdier, der er vist for ID-DD-poolen og poolen med stabile DD-patienter, er nominelle p-værdier.

ANCOVA: kovariansanalyse; CI: konfidensinterval, CKD: kronisk nyresygdom; DD: dialyseafhængige; ESA: erythropoiesestimulerende middel; FAS: fuldstændigt analysesæt; ID: kortvarig dialysebehandling; i.v.: intravenøs; LDL: lipoprotein med lav densitet; LS: Least Squares (mindste kvadraters metode); R: roxadustat.

\*Tidsrummet for PYRENEES-studiet (1517-CL-0613) var op til uge 36, og tidsrummet for ROCKIES-studiet (D5740C0002) var fra uge 36 frem til studiets afslutning.

I dialysestudiet SIERRAS (FGCL-4592-064) fik en signifikant lavere andel af patienterne en transfusion med røde blodlegemer under behandlingen i roxadustat-gruppen sammenlignet med EPO-alfa-gruppen (12,5 % versus 21,1 %); den numeriske reduktion var ikke statistisk signifikant i ROCKIES-studiet (D5740C00002) (9,8 % versus 13,2 %).

#### *Patientrapporterede udfald for patienter, som ikke var i dialyse*

I DOLOMITES-studiet (1517-CL-0610) blev roxadustats noninferioritet i forhold til darbepoetin fastslået med hensyn til SF-36 PF og SF-36 VT.

#### *Patientrapporterede udfald for patienter, som var i dialyse*

I PYRENEES-studiet (1517-CL-0613) blev roxadustats noninferioritet i forhold til ESA'er fastslået med hensyn til ændringer af SF-36 PF og SF-36 VT fra baseline til uge 12-28.

#### *Klinisk sikkerhed*

##### *Metaanalyse af poolede, vurderede kardiovaskulære hændelser*

En metaanalyse af vurderede væsentlige bivirkninger i form af kardiovaskulære hændelser (MACE; en kombination af samlet dødelighed [ACM], myokardieinfarkt og slagtilfælde) og MACE+ (en kombination af ACM, myokardieinfarkt, slagtilfælde og indlæggelse på grund af enten ustabil angina eller hjertesvigt) fra fase 3-studieprogrammet blev udført hos 8 984 patienter.

Resultaterne for MACE, MACE+ og ACM er vist for tre datasæt ved brug af det poolede hazard ratio (HR) og dets 95 %-konfidensinterval (CI). De tre datasæt omfatter:

- Et poollet placebokontrolleret Hb-korrigeringsdatasæt for NDD-patienter [inkluderer patienter fra studierne OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) og ALPS (1517-CL-0608), se tabel 4]

- Et pooleet ESA-kontrolleret Hb-korrigeringsdatasæt for NDD- og ID-DD-patienter [inkluderer patienter fra studierne DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) og ID-DD-patienterne i studierne SIERRAS (FGCL-4592-064) og ROCKIES (D5740C00002); se tabel 4]
- Et pooleet ESA-kontrolleret ESA-skift-datasæt for stabile DD-patienter [inkluderer patienter fra studiet PYRENEES (1517-CL-0613) og stabile DD-patienter fra studierne ROCKIES (D5740C00002) og SIERRAS (FGCL-4592-064), se tabel 4].

*MACE, MACE+ og ACM i det placebokontrollerede Hb-korrigeringsæt af ikke-dialyseafhængige CKD-patienter*

Hos NDD-patienterne omfattede analysen af MACE, MACE+ og ACM af analysen af patienter i behandling alle data fra behandlingen ved studiets start til opfølgning 28 dage efter afslutning af behandlingen. Analyserne af patienter i behandling anvendte en Cox-model, der var invers vægtet for sandsynligheden for censorering (IPCW-metoden). Modellen har til formål at korrigere for forskelle i opfølgningstid mellem roxadustat og placebo, inklusive identificerede medvirkende årsager til øget risiko og tidlig seponering, især estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR)-determinanter og Hb ved baseline samt over tid. Det er usikkert, om der er nogen residual konfundering ved denne model. HR-værdierne for analyserne af patienter i behandling var 1,26, 1,17 og 1,16 (se tabel 9). ITT-analyserne omfattede alle data fra behandlingen ved studiets start til afslutningen af sikkerhedsopfølgningen efter behandlingen. ITT-analysen er inkluderet for at illustrere en ubalance i risikofordelingen, som favoriserer placebo i analysen af patienter i behandling, men ITT-analyser viser generelt en udvandet behandlingseffekt af forsøgslægemidlet, og i disse ITT-analyser kan en skævhed ikke fuldstændig udelukkes. Det skyldes især, at ESA-redningsbehandling blev indført efter seponering af forsøgslægemidlet. HR-værdierne var henholdsvis 1,10, 1,07 og 1,08 med øvre grænser for 95 % CI'er på 1,27, 1,21 og 1,26.

**Tabel 9. Kardiovaskulær sikkerhed og dødelighed i den placebokontrollerede NDD-pool med Hb-korrigerings**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884
I behandling						
Antal patienter med hændelser (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (CI på 95 %)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
ITT						
Antal patienter med hændelser (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (CI på 95 %)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: samlet dødelighed; ACM er et element i MACE/MACE+; CI: konfidensinterval; FAIR: Incidensrate justeret efter opfølgning (antal patienter med hændelser pr. 100 patientår); HR: hazard ratio; ITT: intent-to-treat; MACE: væsentlig bivirkning i form af kardiovaskulær hændelse (dødsfald, myokardieinfarkt uden dødelig udgang og/eller slagtilfælde); MACE+: væsentlig bivirkning i form af kardiovaskulær hændelse, eksempelvis i form af indlæggelse på grund af ustabil angina og/eller kongestivt hjertesvigt.

*MACE, MACE+ og ACM i det ESA-kontrollerede Hb-korrigeringsæt af ikke-dialyseafhængige CKD-patienter og CDK-patienter afhængige af kortvarig dialyse*

I Hb-korrigeringssettet med NDD- og ID-DD-patienter var karakteristika ved baseline og behandlingsseponeringsfrekvensen sammenlignelige mellem de poolede roxadustat- og de poolede ESA-patienter. Analysen for MACE, MACE+ og ACM, der blev observeret for patienter i behandling, viste HR-værdier på 0,79, 0,78 og 0,78 med en øvre grænse for 95 %-konfidensintervallet (CI) på henholdsvis 1,02, 0,98 og 1,05 (se tabel 10). Analyserne af data for patienter i behandling underbygger ikke øget kardiovaskulær sikkerhed eller risiko for dødelighed med roxadustat sammenlignet med ESA hos CKD-patienter, som krævede Hb-korrigerings.

**Tabel 10. Kardiovaskulær sikkerhed og dødelighed i ESA-kontrolleret-pool med Hb-korrigerig**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 083	ESA n = 1 059	Roxadustat n = 1 083	ESA n = 1 059	Roxadustat n = 1 083	ESA n = 1 059
<b>I behandling</b>						
Antal patienter med hændelser (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
IR	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (CI på 95 %)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

ACM: samlet dødelighed; ACM er et element i MACE/MACE+; CI: konfidensinterval; ESA: erythropoiesestimulerende middel; HR: hazard ratio; IR: incidensrate (antal patienter med hændelser pr. 100 patientår); MACE: væsentlig bivirkning i form af kardiovaskulær hændelse (dødsfald, myokardieinfarkt uden dødelig udgang og/eller slagtilfælde); MACE+: væsentlig bivirkning i form af kardiovaskulær hændelse, eksempelvis i form af indlæggelse på grund af ustabil angina og/eller kongestivt hjertesvigt.

*MACE, MACE+ og ACM i ESA-kontrolleret ESA-skiftsæt af stabile dialyseafhængige CKD-patienter*  
Hos stabile DD-patienter, der skiftede fra ESA, viste analyseresultaterne for MACE, MACE+ og ACM observeret i behandling HR'er på 1,18, 1,03 og 1,23 med øvre grænser for 95 % CI'er for HR'er på henholdsvis 1,38, 1,19 og 1,49 (se tabel 11). Resultaterne i tabel 11 skal fortolkes med forsigtighed, da patienter, der fik tildelt roxadustat, skiftede fra ESA ved studiets start, og virkningen af en iboende risiko ved skift til en hvilken som helst ny behandling i forhold til at forblive på en behandling med et stabiliseret Hb kan konfundere de observerede resultater, og derfor kan der ikke med sikkerhed fastlægges en sammenligning af behandlingseffektivringer.

**Tabel 11. Kardiovaskulær sikkerhed og dødelighed i ESA-kontrolleret ESA-skift-stabil DD-pool**

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 594	ESA n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	ESA n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	ESA n = 1 594
<b>I behandling</b>						
Antal patienter med hændelser (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
IR	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (CI på 95 %)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

ACM: samlet dødelighed; ACM er et element i MACE/MACE+; CI: konfidensinterval; ESA: erythropoiesestimulerende middel; HR: hazard ratio; IR: Incidensrate (antal patienter med hændelser pr. 100 patientår); MACE: væsentlig bivirkning i form af kardiovaskulær hændelse (dødsfald, myokardieinfarkt uden dødelig udgang og/eller slagtilfælde); MACE+: væsentlig bivirkning i form af kardiovaskulær hændelse, eksempelvis i form af indlæggelse på grund af ustabil angina og/eller kongestivt hjertesvigt.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmaeksponeringen for roxadustat (området under kurven [AUC] for plasmakoncentrationen af lægemidlet over tid og de maksimale plasmakoncentrationer [ $C_{\max}$ ]) er dosisproportional inden for det anbefalede terapeutiske dosisområde. I et doseringsregime med tre doser pr. uge opnås der steady-state-plasmakoncentrationer af roxadustat inden for én uge (3 doser) med minimal akkumulering. Farmakokinetikken for roxadustat ændres ikke over tid.

### Absorption

Maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{\max}$ ) opnås typisk 2 timer efter dosen under faste. Administration af roxadustat sammen med mad medførte en reduktion af  $C_{\max}$  med 25 %, men ingen ændring af AUC sammenlignet med resultatet under faste. Roxadustat kan derfor tages både med og uden mad (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Roxadustat har en kraftig binding til humane plasmaproteiner (cirka 99 %), hovedsageligt albumin. Roxadustats blod-til-plasma-forhold er 0,6. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state er 24 l.

### Biotransformation

Baseret på *in vitro*-data er roxadustat et substrat for CYP2C8- og UGT1A9-enzymen samt BCRP, OATP1B1, OAT1 og OAT3. Roxadustat er ikke et substrat for OATP1B3 eller P-gp.

Roxadustat metaboliseres hovedsageligt til hydroxy-roxadustat og roxadustat-*O*-glucuronid. Uforandret roxadustat var den primære kredsløbskomponent i humant plasma. Ingen påviselig metabolit i humant plasma udgjorde mere end 10 % af den samlede lægemiddelrelaterede materialeeksponering, og der blev ikke observeret menneskespecifikke metabolitter.

### Elimination

Den gennemsnitlige effektive halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for roxadustat er cirka 15 timer hos patienter med CKD.

Kroppens samlede tilsyneladende clearance (CL/F) af roxadustat er 1,1 l/t hos patienter, som har CKD og ikke er i dialyse, og 1,4 l/t hos patienter, som har CKD og er i dialyse. Roxadustat og dets metabolitter fjernes ikke signifikant ved hæmodialyse.

Når radioaktivt mærket roxadustat blev administreret oralt til raske forsøgspersoner, var den gennemsnitlige gendannelsesrate for radioaktivitet 96 % (50 % i fæces og 46 % i urin). I fæces blev 28 % af dosen udskilt som uforandret roxadustat. I urin blev under 2 % af dosen udskilt som uforandret roxadustat.

### Særlige populationer

*Betydningen af alder, køn, legemsvægt og race*

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle med hensyn til farmakokinetikken for roxadustat på grundlag af alder ( $\geq 18$ ), køn, race, legemsvægt, nyrefunktion (eGFR) eller dialysestatus hos voksne patienter med anæmi som følge af CKD.

### *Hæmodialyse*

Hos dialyseafhængige CKD-patienter blev der ikke observeret nogen markante forskelle i de farmakokinetiske parameterværdier, når roxadustat blev administreret 2 timer før eller 1 time efter hæmodialyse. Dialyse spiller en ubetydelig rolle i den samlede clearance af roxadustat.

### *Leverinsufficiens*

Efter en enkelt dosis på 100 mg roxadustat blev den gennemsnitlige AUC for roxadustat 23 % højere og den gennemsnitlige  $C_{\max}$  16 % lavere hos forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse B) og normal nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal lever- og nyrefunktion. For forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse B) og normal nyrefunktion blev der påvist en stigning i ubundet roxadustat i  $AUC_{\text{inf}}$  (+70 %) sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Farmakokinetikken for roxadustat hos forsøgspersoner med svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) er ikke blevet undersøgt.

### Interaktioner med andre lægemidler

Baseret på *in vitro*-data er roxadustat en CYP2C8-, BCRP-, OATP1B1- og OAT3-hæmmer (se pkt. 4.5). Farmakokinetikken for rosiglitazon (moderat sensitivt CYP2C8-substrat) blev ikke påvirket ved samtidig administration af roxadustat. Roxadustat kan være en hæmmer af UGT1A1 i tarmene, men ikke i leveren og udviste ingen hæmning af andre CYP-metaboliserende enzymer eller transportører eller induktion af CYP-enzymen i klinisk relevante koncentrationer. Oral indtagelse af adsorberende kul eller omeprazol har ingen klinisk signifikant indvirkning på farmakokinetikken for roxadustat. Clopidogrel har ingen indvirkning på eksponeringen for roxadustat hos patienter med CKD.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

#### *Studier af toksicitet ved gentagne doser*

I det 26 uger lange intervalbaserede studie af toksicitet ved gentagne doser administreret til Sprague-Dawley- eller Fisher-rotter medførte administration af roxadustat i en mængde på cirka 4-6 gange det samlede AUC ved den maksimale anbefalede dosis til mennesker (MRHD) histopatologiske resultater i form af eksempelvis valvulopati i aortaklappen og atrioventrikulærklapperne (A-V). Disse resultater forekom hos overlevende dyr på aflivningstidspunktet samt hos døende dyr, der blev aflivet tidligt. Resultaterne var desuden ikke fuldt reversible, da de også forekom hos dyr efter en restitutionperiode på 30 dage.

Overdreven farmakologi med deraf følgende overdreven erythropoiese er observeret i studier af toksicitet ved gentagne doser administreret til raske dyr.

Der blev observeret hæmatologiske ændringer såsom reduktion af antallet af blodplader i kredsløbet og forøgelse af aktiveret partiel tromboplastintid og protrombintid hos rotter fra cirka 2 gange det samlede AUC ved MRHD. Der blev observeret tromber i knoglemarven (systemiske eksponeringer på cirka 7 gange det samlede AUC ved MRHD hos rotter), nyrerne (systemiske eksponeringer på cirka 5-6 gange det samlede AUC ved MRHD hos rotter), lungerne (systemiske eksponeringer på cirka 8 gange og 2 gange det samlede AUC ved MRHD hos henholdsvis rotter og makakaber) og hjertet (systemiske eksponeringer på cirka 4-6 gange det samlede AUC ved MRHD hos rotter).

#### *Hjernesikkerhed*

I det 26 uger lange intervalbaserede studie af toksicitet ved gentagne doser administreret til Sprague-Dawley-rotter udviste ét dyr et histologisk resultat i form af cerebral nekrose og gliose på cirka 6 gange det samlede AUC ved MRHD. Hos Fisher-rotter, som blev behandlet i et forløb af samme varighed, blev der observeret cerebral/hippokampal nekrose hos i alt fire dyr på cirka 3-5 gange det samlede AUC ved MRHD.

Makakaber, som fik roxadustat ved intervalbaseret administration i 22 eller 52 uger, udviste ikke lignende resultater ved systemiske eksponeringer på cirka 2 gange det samlede AUC ved MRHD.

#### *Karcinogenicitet og mutagenicitet*

Roxadustat var negativt i *in vitro*-Ames-testen til måling af mutagenicitet, *in vitro*-kromosomafvigelsestesten for lymfocytter i humant perifert blod og en *in vivo*-test for mikrokerner hos mus på 40 gange MRHD baseret på en humanækvivalent dosis.

I studierne af karcinogenicitet hos mus og rotter fik dyrene administreret roxadustat med et klinisk doseringsregimen på tre doser pr. uge. På grund af den meget hurtige clearance af roxadustat hos gnavere varede de systemiske eksponeringer ikke ved i hele doseringsperioden. De mulige karcinogene virkninger uden for målet kan derfor være undervurderede.

I det 2 år lange studie af karcinogenicitet hos mus blev der observeret signifikante stigninger i forekomsten af bronkoalveolært lungekarcinom i lav- og højdosisgrupperne (systemiske eksponeringer på cirka 1 gang og cirka 3 gange det samlede AUC ved MRHD). Der blev set en signifikant stigning i forekomsten af fibrosarkomer i subcutis hos hunner i højdosisgruppen (systemiske eksponeringer på cirka 3 gange det samlede AUC ved MRHD).

I det 2 år lange studie af karcinogenicitet hos rotter blev der observeret en signifikant stigning i forekomsten af brystkirteladenomer ved middelhøjt dosisniveau (systemisk eksponering på under 1 gang det samlede AUC ved MRHD). Resultatet var imidlertid ikke dosisrelateret, og da forekomsten af denne tumortype var lavere ved det højeste testede dosisniveau (systemisk eksponering på cirka 2 gange det samlede AUC ved MRHD) blev den ikke betragtet som testartikelrelateret.

Der blev ikke observeret resultater, som svarede til resultaterne fra studierne af karcinogenicitet hos mus og rotter, i de kliniske studier.

### *Reproduktions- og udviklingstoksicitet*

Roxadustat havde ingen indvirkning på de behandlede hanrotters og hunrotters parring eller fertilitet ved et eksponeringsniveau på cirka 4 gange eksponeringsniveauet hos mennesker ved MRHD. Ved niveauet uden observerbare negative effekter (NOAEL) hos hanrotterne blev der dog konstateret fald i vægten af epididymis og seminale vesikler (med væske) uden effekt på hannernes fertilitet. Niveauet uden observerbare effekter (NOEL) for resultater vedrørende et vilkårligt hangenitalie var 1,6 gange MRHD. Hos hunrotterne blev der konstateret stigninger i antallet af ikke-levedygtige embryoner og tab efter implantation ved dette dosisniveau sammenlignet med kontroldyr.

Resultaterne fra studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner viste en reduktion af fosterets eller ungens gennemsnitlige legemsvægt, en forøgelse af den gennemsnitlige moderkagevægt samt abort og dødsfald hos unger.

Drægtige Sprague-Dawley-rotter behandlet med roxadustat dagligt fra implantation og indtil lukningen af den hårde gane (gestationsdag 7-17) udviste reduceret føtal legemsvægt og øgede skeletale forandringer ved cirka 6 gange den samlede AUC ved MRHD. Roxadustat havde ingen indvirkning på den føtale overlevelseshastighed efter implantation.

Drægtige New Zealand-kaniner blev behandlet med roxadustat dagligt fra gestationsdag 7 til 19, og der blev udført kejsersnit på gestationsdag 29. Administration af roxadustat ved systemisk eksponering op til cirka 3 gange den samlede AUC ved MRHD gav ingen embryoføtale resultater. Dog aborterede en hunkanin ved cirka 1 gang den samlede AUC ved MRHD, og 2 hunkaniner aborterede ved cirka 3 gange den samlede AUC ved MRHD. Disse hunner havde en tynd fysik.

I det perinatale/postnatale udviklingsforsøg hos Sprague-Dawley-rotter blev de drægtige hunner behandlet med roxadustat dagligt fra gestationsdag 7 til 20. I laktationsperioden udviste unger fra hunner, der var behandlet med roxadustat ved cirka 2 gange den samlede  $C_{max}$  ved MRHD, høj dødelighed i præ-fravænningsperioden og blev aflivet under fravænnning. Unger fra hunner behandlet med roxadustat ved doser, der medfører systemiske eksponeringsniveauer ved cirka 3 gange human eksponering ved MRHD, udviste et væsentligt fald i 21-dages overlevelseshastigheden efter fødslen (laktationsindeks) sammenlignet med unger fra kontrolkuld.

I et krydsavlsforsøg blev de mest udtalte indvirkninger på rotteungernes levedygtighed kun konstateret hos de unger, der blev eksponeret for roxadustat postnalt, og levedygtigheden ved eksponering for roxadustat indtil fødslen var lavere end hos de ueksponerede unger.

I krydsavlsforsøget, hvor ungerne fra ueksponerede rotter blev krydsavlet med hunner behandlet med roxadustat (humanækvivalent dosis på ca. 2 gange MRHD), var der roxadustat i ungerne plasma, hvilket indikerede overførsel af lægemidlet via modermælken. Disse hunners modermælk indeholdt roxadustat. De unger, der blev eksponeret for mælk med roxadustat, udviste en lavere overlevelseshastighed (85,1 %) i forhold til ungerne fra ubehandlede hunner, der blev krydsavlet med ubehandlede hunner (98,5 % overlevelseshastighed). Desuden var den gennemsnitlige legemsvægt hos de overlevende unger, der blev eksponeret for roxadustat i dieperioden, lavere end hos kontrolgruppen af unger (ingen *in utero*-eksponering – ingen eksponering i modermælken).

### *Kardiovaskulær sikkerhed*

Et farmakologisk forsøg med den kardiovaskulære sikkerhed viste, at hjerterytmen stiger efter én administration af 100 mg/kg roxadustat hos aber. Der var ingen indvirkning på hERG eller EKG. Yderligere farmakologiske sikkerhedsforsøg med rotter viste, at roxadustat sænker den samlede perifere modstand efterfulgt af en refleksbaseret stigning i hjerterytmen fra cirka seks gange eksponeringen ved MRHD.



## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460 (i))

Croscarmellosenatrium (E468)

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmovertæk

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Talcum (E553b)

Macrogol (E1521)

Allura Red AC aluminiumlak (E129)

Titandioxid (E171)

Lecithin (soja) (E322)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Perforerede enkelt-dosisblister af PVC/aluminium i kartoner.

Pakningsstørrelser: 12 x 1 og 36 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 20 mg filmovertrukne tabletter  
roxadustat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 20 mg roxadustat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, spor af sojalecithin og Allura Red AC aluminiumlak (E129).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

12x1 filmovertrukne tabletter  
36x1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletterne må ikke tygges, brækkes over eller knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

evrenzo 20 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 20 mg tabletter  
roxadustat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Astellas

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 50 mg filmovertrukne tabletter  
roxadustat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg roxadustat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, spor af sojalecithin og Allura Red AC aluminiumlak (E129).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

12x1 filmovertrukne tabletter  
36x1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletterne må ikke tygges, brækkes over eller knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

evrenzo 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 50 mg tabletter  
roxadustat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Astellas

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 70 mg filmovertrukne tabletter  
roxadustat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 70 mg roxadustat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, spor af sojalecithin og Allura Red AC aluminiumlak (E129).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

12x1 filmovertrukne tabletter  
36x1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletterne må ikke tygges, brækkes over eller knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

evrenzo 70 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 70 mg tabletter  
roxadustat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Astellas

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 100 mg filmovertrukne tabletter  
roxadustat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 100 mg roxadustat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, spor af sojalecithin og Allura Red AC aluminiumlak (E129).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

12x1 filmovertrukne tabletter  
36x1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletterne må ikke tygges, brækkes over eller knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

evrenzo 100 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 100 mg tabletter  
roxadustat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Astellas

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 150 mg filmovertukne tabletter  
roxadustat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 150 mg roxadustat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, spor af sojalecithin og Allura Red AC aluminiumlak (E129).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

12x1 filmovertukne tabletter  
36x1 filmovertukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletterne må ikke tygges, brækkes over eller knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

evrenzo 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrenzo 150 mg tabletter  
roxadustat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Astellas

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

**Evrenzo 20 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Evrenzo 50 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Evrenzo 70 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Evrenzo 100 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Evrenzo 150 mg filmoovertrukne tabletter**  
roxadustat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Evrenzo
3. Sådan skal du tage Evrenzo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Virkning af Evrenzo**

Evrenzo er et lægemiddel, der øger antallet af røde blodlegemer og hæmoglobinniveauet i blodet. Det indeholder det aktive stof roxadustat.

##### **Anvendelse af Evrenzo**

Evrenzo anvendes til behandling af voksne med symptomatisk anæmi, der forekommer hos patienter med kronisk nyresygdom. Anæmi er blodmangel, dvs. når man har for få røde blodlegemer og for lavt hæmoglobinniveau. Det medfører, at din krop muligvis ikke får nok ilt. Anæmi kan forårsage symptomer som træthed, svaghed eller stakåndethed.

##### **Sådan virker Evrenzo**

Roxadustat, som er det aktive stof i Evrenzo, øger niveauet af HIF, et stof i kroppen, der øger produktionen af røde blodlegemer, når iltniveauet er lavt. Ved at øge HIF-niveauet øger lægemidlet samtidig produktionen af røde blodlegemer og niveauet af hæmoglobin (det iltbærende protein i røde blodlegemer). Dette forbedrer iltforsyningen til kroppen og kan reducere symptomerne på anæmi.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Evrenzo**

### **Tag ikke Evrenzo**

- hvis du er allergisk over for jordnødder eller soja. Evrenzo indeholder sojalecithin.
- hvis du er allergisk over for roxadustat eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).
- hvis du er mere end 6 måneder gravid. (Det er også bedst at undgå dette lægemiddel tidligt i graviditeten – se afsnittet om graviditet).
- hvis du ammer.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Evrenzo, hvis du:

- har epilepsi eller tidligere har haft kramper eller krampeanfald.
- har tegn og symptomer på en infektion, herunder feber, svedeture eller kulderystelser, ondt i halsen, løbenæse, stakåndethed, svaghed, forvirring, hoste, opkastning, diarré eller mavesmerter, brændende fornemmelse ved vandladning, rød eller smertefuld hud eller sår på kroppen.
- har en leversygdom.

Kronisk nyresygdom og anæmi kan øge risikoen for hjerte-kar-sygdomme og dødsfald. Det er vigtigt, at din anæmi behandles. Lægen vil overvåge dit hæmoglobin og også overveje din behandlingsplan, da behandling af anæmi og skift mellem anæmibehandlinger også kan have en negativ indflydelse på din hjerte-kar-sundhed.

Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet, hvis du:

- får blodpropper:
  1. i blodårerne i benene (dyb venetrombose/DVT), hvilket kan give symptomer som smerter og/eller hævelser i benene, krampe eller en varm følelse i det berørte ben
  2. i lungerne (lungeemboli/PE), hvilket kan give symptomer som pludselig stakåndethed, brystmerter (forværres typisk ved vejtrækning), angstfølelse, svimmelhed, ørhed eller besvimelse, øget hjerterytme, hoste (af og til med blod)
  3. ved adgangsstedet for hæmodialyse (trombose ved vaskulær adgang/VAT), der forhindrer den vaskulære adgang i at virke, hvilket kan give symptomer som hævelse, rødme, hærkning eller fortykkelse af huden ved adgangsstedet, væskeudsivning ved adgangsstedet, ingen følelse af vibrationer (sitren) over adgangsstedet
- får et anfald (kramper eller krampeanfald) eller lignende advarselstegn på et anfald, såsom hovedpine, irritation, angst, forvirring eller atypiske følelser
- har tegn og symptomer på en infektion, herunder feber, svedeture eller kulderystelser, ondt i halsen, løbenæse, stakåndethed, svaghed eller besvimelse, forvirring, hoste, opkastning, diarré eller mavesmerter, brændende fornemmelse ved vandladning, rød eller smertefuld hud eller sår på kroppen
- har tegn eller symptomer på et slagtilfælde (cerebrovaskulær hændelse), som omfatter pludselig svaghed eller følelsesløshed i ansigtet, armen eller benet, især i den ene side af kroppen, pludseligt opstået forvirring, talebesvær eller opfattelsesproblemer, pludseligt opståede synsproblemer på det ene øje eller på begge øjne, kraftig hovedpine, bevidsthedstab eller besvimelse, krampeanfald, tab af koordinationsevne, tab af balance.

Forkert brug kan føre til en stigning i antallet af blodlegemer, så blodet bliver tykkere. Dette kan resultere i livstruende problemer med hjertet eller blodkarrene.

### **Børn og unge**

Giv ikke Evrenzo til børn og unge under 18 år, da brugen af lægemidlet ikke er tilstrækkeligt dokumenteret hos denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Evrenzo**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Evrenzo kan påvirke den måde, som denne medicin virker på, eller denne medicin kan påvirke den måde, som Evrenzo virker på.



Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget eller tager et af følgende lægemidler:

- lægemidler, der reducerer fosfatniveauet i blodet (kaldet fosfatbindere), eller andre lægemidler eller kosttilskud, der indeholder calcium, jern, magnesium eller aluminium (kaldet multivalente kationer), såsom sevelamercarbonat eller calciumacetat. Du skal tage Evrenzo mindst 1 time efter disse lægemidler eller kosttilskud, ellers kan kroppen ikke optage roxadustat ordentligt.
- et lægemiddel ved navn probenecid mod podagra.
- lægemidler, der sænker kolesteroltallet, såsom simvastatin, atorvastatin eller rosuvastatin (også kaldet "statiner") eller gemfibrozil.
- andre lægemidler, der anvendes til at behandle anæmi, såsom erythropoiesestimulerende midler (ESA'er).

Hvis du plejer at tage nogen af disse lægemidler, vil din læge måske ordinere et andet lægemiddel til dig, mens du er i behandling med Evrenzo.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Kontakt din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Evrenzo kan skade dit ufødte barn. Evrenzo frarådes i de første 6 måneder af graviditeten og må ikke tages i de sidste 3 måneder af graviditeten. Kvinder, der tager Evrenzo, og som kan blive gravide, skal bruge en sikker præventionsmetode, mens de er i behandling med Evrenzo og i mindst en uge efter, at de har fået den sidste dosis Evrenzo. Hvis du bruger hormonbaseret prævention, skal du også bruge fysisk prævention, såsom kondom eller pessar.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Evrenzo. Det vides ikke, om Evrenzo overføres til modermælken og kan skade dit barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dette lægemiddel kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der kan opstå anfald som bivirkning (se punkt 4).

### **Evrenzo indeholder lactose, spor af sojalecithin og Allura Red AC aluminiumlak**

Evrenzo indeholder sukker (lactose), spor af jordnødder og soja (sojalecithin) og et azo-farvestof (Allura Red AC aluminiumlak). Hvis din læge har fortalt dig, at du er allergisk over for visse sukkerarter eller jordnødder, soja eller azo-farvestoffer, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

## **3. Sådan skal du tage Evrenzo**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din læge vil fortælle dig, hvor meget Evrenzo du skal tage.

Din læge vil kontrollere dit hæmoglobinniveau regelmæssigt og øge eller reducere din dosis baseret på dit hæmoglobinniveau.

Evrenzo tages gennem munden som tabletter.

### **Brug af Evrenzo**

- Tag din dosis af Evrenzo tre gange om ugen, medmindre din læge giver dig andre anvisninger.
- Tag aldrig Evrenzo på sammenhængende dage.
- Tag Evrenzo de samme tre dage hver uge.
- Evrenzo kan tages sammen med et måltid eller imellem måltider.
- Slug tabletterne hele.
- Tabletterne må ikke tygges, brækkes over eller knuses.

Tag Evrenzo mindst 1 time efter, at du har taget lægemidler, der reducerer fosfatniveauet i blodet (kaldet fosfatbindere), eller andre lægemidler eller kosttilskud, der indeholder calcium, jern, magnesium eller aluminium (kaldet multivalente kationer).

### **Dosisplan**

#### *Dosering 3 gange om ugen*

Evrenzo fås i en blisterpakke, som indeholder medicin til 4 uger (12 tabletter), opdelt i 4 rækker. Hver række indeholder medicin til 1 uge (3 tabletter). Sørg for at tage tabletterne i den samme række hver uge.

Din dosis spænder fra 20 mg tre gange om ugen til maksimalt 400 mg tre gange om ugen.

#### *Andre doseringshyppigheder*

I særlige tilfælde (baseret på dit hæmoglobinniveau) kan din læge beslutte at sænke dit forbrug af Evrenzo til 20 mg to gange eller én gang om ugen. I så fald vil din læge fortælle dig, hvilke(n) dag(e) om ugen du skal tage din dosis.

#### *Hvis en dosis består af mere end 1 tablet*

I de fleste tilfælde får du 1 blisterpakke pr. måned. Hvis din dosis kræver mere end 1 blisterpakke, skal du tage en tablet fra hver blister pr. doseringsdag. Din læge vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage, og hvornår du skal tage dem.

Din læge vil overvåge dit hæmoglobinniveau og kan stoppe behandlingen midlertidigt, hvis dit hæmoglobinniveau bliver for højt. Du må ikke starte på behandlingen igen, før din læge beder dig om det. Lægen vil fortælle dig, hvilken dosis Evrenzo du skal tage, og hvornår du skal starte med at tage den igen.

### **Hvis du har taget for meget Evrenzo**

Hvis du har taget flere tabletter eller en højere dosis, end du skulle, skal du straks kontakte din læge.

### **Hvis du har glemt at tage Evrenzo**

- Du må aldrig tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Hvis der er over 24 timer (1 døgn) til din næste planlagte dosis, skal du tage den glemte dosis hurtigst muligt og den næste dosis på den næste planlagte dag.
- Hvis der er under 24 timer (1 døgn) til den næste planlagte dosis: Spring den glemte dosis over, og tag næste dosis på den næste planlagte dag.

### **Hvis du holder op med at tage Evrenzo**

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre din læge siger det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Kontakt straks din læge, hvis du oplever noget af følgende:**

- blodprop i blodårerne i benene (dyb venetrombose/DVT) (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- blodprop i lungerne (lungeemboli) (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- blodprop i din hæmodialyseadgang (trombose ved vaskulær adgang/VAT), der får den vaskulære adgang til at lukke af eller ophøre med at virke, hvis du anvender en fistel eller graft til dialyseadgang (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).

- anfald og advarselstegn på anfald (kramper eller krampeanfald) (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- sepsis, en alvorlig og i sjældne tilfælde livstruende infektion (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen som kan klø eller gøre ondt (eksfoliativ dermatitis) (frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

### **Andre bivirkninger**

#### **Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

- øget kaliumniveau
- højt blodtryk (hypertension)
- kvalme
- diarré
- hævelse på grund af væskeophobning i ben eller arme (perifert ødem)

#### **Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

- søvnløshed (insomni)
- hovedpine
- opkastning
- forstoppelse

#### **Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

- øget mængde bilirubin i blodet

#### **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- øget kobberindhold i blodet

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Evrenzo indeholder**

Evrenzo 20 mg:

- Aktivt stof: roxadustat. Hver tablet indeholder 20 mg roxadustat.

Evrenzo 50 mg:

- Aktivt stof: roxadustat. Hver tablet indeholder 50 mg roxadustat.

Evrenzo 70 mg:

- Aktivt stof: roxadustat. Hver tablet indeholder 70 mg roxadustat.

Evrenzo 100 mg:

- Aktivt stof: roxadustat. Hver tablet indeholder 100 mg roxadustat.

Evrenzo 150 mg:

- Aktivt stof: roxadustat. Hver tablet indeholder 150 mg roxadustat.

Øvrige indholdsstoffer:

- tabletkerne: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), croscarmellosenatrium (E468), povidon (E1201), magnesiumstearat (E470b).
- filmovertæk: polyvinylalkohol (E1203), talcum (E553b), macrogol (E1521), Allura Red aluminiumlak AC (E129), titandioxid (E171), lecithin (soja) (E322).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Evrenzo 20 mg er røde, ovale filmovertrukne tabletter med "20" præget på den ene side.

Evrenzo 50 mg er røde, ovale filmovertrukne tabletter med "50" præget på den ene side.

Evrenzo 70 mg er røde, runde filmovertrukne tabletter med "70" præget på den ene side.

Evrenzo 100 mg er røde, ovale filmovertrukne tabletter med "100" præget på den ene side.

Evrenzo 150 mg er røde, mandelformede filmovertrukne tabletter med "150" præget på den ene side.

Evrenzo findes som perforerede enkelt dosisblister af PVC/aluminium i pakninger indeholdende 12 x 1 filmovertrukne tabletter og 36 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

### **Fremstiller**

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

#### **Lietuva**

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

#### **България**

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

**Česká republika**

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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401300

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**BILAG IV**

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF  
BETINGELSERNE  
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for roxadustat er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om cerebrovaskulære hændelser fra kliniske studier og spontane rapporter, herunder i visse tilfælde en tidsmæssig sammenhæng, anser PRAC, at en årsagssammenhæng mellem roxadustat og cerebrovaskulære hændelser i det mindste er en rimelig mulighed. Endvidere, i lyset af tilgængelige data om øget kobberindhold i blodet fra kliniske studier, litteraturen, spontane rapporter, herunder i visse tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv dechallenge og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC, at en årsagssammenhæng mellem roxadustat og øget kobberindhold i blodet i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende roxadustat bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

### **Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for roxadustat er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende roxadustat forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.