

## PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Evrenzo 20 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 20 mg roxadustat.

#### Evrenzo 50 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 50 mg roxadustat.

#### Evrenzo 70 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 70 mg roxadustat.

#### Evrenzo 100 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 100 mg roxadustat.

#### Evrenzo 150 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 150 mg roxadustat.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 40,5 mg laktos, 0,9 mg allurarött AC aluminiumlack och 0,21 mg sojalecitin.

Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller 101,2 mg laktos, 1,7 mg allurarött AC aluminiumlack och 0,39 mg sojalecitin.

Varje 70 mg filmdragerad tablett innehåller 141,6 mg laktos, 2,1 mg allurarött AC aluminiumlack och 0,47 mg sojalecitin.

Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 202,4 mg laktos, 2,8 mg allurarött AC aluminiumlack och 0,63 mg sojalecitin.

Varje 150 mg filmdragerad tablett innehåller 303,5 mg laktos, 3,7 mg allurarött AC aluminiumlack och 0,84 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter (tabletter).

#### Evrenzo 20 mg tabletter

Röd, oval tablett (cirka 8 mm × 4 mm) med ”20” präglat på ena sidan.

#### Evrenzo 50 mg tabletter

Röd, oval tablett (cirka 11 mm × 6 mm) med ”50”präglat på ena sidan.

#### Evrenzo 70 mg tabletter

Röd, rund tablett (cirka 9 mm) med ”70”präglat på ena sidan.

#### Evrenzo 100 mg tabletter

Röd, oval tablett (cirka 14 mm × 7 mm) med ”100”präglat på ena sidan.

#### Evrenzo 150 mg tabletter

Röd, mandelformad tablett (cirka 14 mm × 9 mm) med ”150”präglat på ena sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Evrenzo är avsett för behandling av vuxna patienter med symtomatisk anemi associerad med kronisk njursjukdom (CKD).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med roxadustat ska sättas in av läkare med erfarenhet av anemibehandlingar. Alla andra orsaker till anemi ska utvärderas innan behandling med Evrenzo påbörjas och vid beslut om dosökning.

Symtom på anemi och följd tillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsburda. Läkarebedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Utöver förekomsten av symtom på anemi kan kriterier som hastigheten på minskning av hemoglobinkoncentrationen (Hb), tidigare svar på järnbehandling och risken för behov av erytrocyttransfusion vara relevanta vid bedömning av enskilda patienters kliniska förlopp och tillstånd.

#### Dosering

Lämplig dos av roxadustat måste tas oralt tre gånger per vecka med minst en dags mellanrum mellan doserna.

Dosen ska individanpassas för att uppnå och bibehålla målnivån för Hb på 10 till 12 g/dl enligt beskrivningen nedan.

Behandling med roxadustat ska inte fortsätta efter 24 veckors behandling såvida inte en kliniskt betydelsefull ökning av Hb-värdena har uppnåtts. Alternativa förklaringar till otillräckligt svar ska sökas och behandlas innan Evrenzo sätts in på nytt.

#### Startdos vid insättning av behandling

Adekvata järndepåer ska säkerställas innan behandlingen sätts in.

#### *Patienter som inte redan behandlas med ett erytropoesstimulerande läkemedel (ESL)*

För patienter som sätts in på anemibehandling och som inte tidigare behandlats med ESL är den rekommenderade startdosen av roxadustat 70 mg tre gånger per vecka hos patienter som väger mindre än 100 kg och 100 mg tre gånger per vecka hos patienter som väger 100 kg eller mer.

#### *Patienter som byter från ett ESL*

Patienter som redan behandlas med ett ESL kan byta till roxadustat. Byte för dialyspatienter som redan är stabila på ESL-behandling ska dock endast övervägas om det finns en giltig klinisk anledning (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Byte för patienter som inte behandlas med dialys och som är stabila på ESL-behandling har inte studerats. Beslut om att behandla dessa patienter med roxadustat ska grundas på ett övervägande av fördelar och risker för den enskilda patienten.

Den rekommenderade startdosen av roxadustat baseras på den genomsnittliga ordinerade ESL-dosen under de 4 veckor som föregår bytet (se tabell 1).

Den första roxadustatdosen ska ersätta nästa planerade dos av nuvarande ESL.

**Tabell 1. Startdoser av roxadustat som ska tas tre gånger per vecka av patienter som byter från ett ESL**

<b>Darbepoetin alfa intravenös eller subkutan dos (mikrogram/vecka)</b>	<b>Epoetin intravenös eller subkutan dos (IE/vecka)</b>	<b>Metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta intravenös eller subkutan dos (mikrogram/månad)</b>	<b>Roxadustatdos (milligram tre gånger per vecka)</b>
Mindre än 25	Mindre än 5 000	Mindre än 80	70
25 till mindre än 40	5 000 upp till 8 000	80 upp till och med 120	100
40 upp till och med 80	Mer än 8 000 upp till och med 16 000	Mer än 120 upp till och med 200	150
Mer än 80	Mer än 16 000	Mer än 200	200

ESL: erytropoesstimulerande läkemedel

#### *Dosjustering och Hb-monitorering*

Den individanpassade underhållsdosen varierar från 20 mg till 400 mg tre gånger per vecka (se avsnittet *Maximal rekommenderad dos*). Hb-värdena ska följas upp varannan vecka tills önskat Hb-värde på 10 till 12 g/dl har uppnåtts och stabiliserats, och därefter var fjärde vecka, eller som kliniskt indicerat.

Dosen av roxadustat kan justeras stegvis uppåt eller nedåt från startdosen 4 veckor efter behandlingsstart, och därefter var fjärde vecka förutom om Hb ökar med mer än 2 g/dl, då dosen i detta fall omedelbart ska minskas med ett steg. När roxadustatdosen justeras ska aktuellt Hb-värde och förändringstakten av Hb-värdet under de senaste 4 veckorna tas i beaktande, och dosjusteringsstegen utifrån dosjusteringsschemat i tabell 2 följas.

Stegvisa dosjusteringar uppåt eller nedåt ska följa ordningen på tillgängliga doser:

20 mg–40 mg–50 mg–70 mg–100 mg–150 mg–200 mg–250 mg–300 mg–400 mg (endast för patienter med kronisk njursjukdom som får dialys).

**Tabell 2. Dosjusteringsschema**

Förändring av Hb under de senaste 4 veckorna*	Aktuellt Hb-värde (g/dl):			
	Under 10,5	10,5 till 11,9	12,0 till 12,9	13,0 eller över
Förändring av värdet på mer än +1,0 g/dl	Ingen förändring	Minska dosen med ett steg	Minska dosen med ett steg	Gör dosuppehåll, monitorera Hb-värde och återuppta behandling när Hb är under 12,0 g/dl, med en dos som minskats med två steg
Förändring av värdet mellan -1,0 och +1,0 g/dl	Öka dosen med ett steg	Ingen förändring	Minska dosen med ett steg	
Förändring av värdet på mindre än -1,0 g/dl	Öka dosen med ett steg	Öka dosen med ett steg	Ingen förändring	

Roxadustatdosen ska inte justeras oftare än en gång var fjärde vecka, förutom om Hb ökar med mer än 2 g/dl vid någon tidpunkt inom en 4-veckorsperiod, då dosen i detta fall omedelbart ska minskas med ett steg.

\*Förändring av hemoglobin (Hb) under de senaste 4 veckorna = (aktuellt Hb-värde) – (tidigare Hb-värde som uppmätts 4 veckor tidigare).

Om ytterligare dosminskning krävs för en patient som redan står på den lägsta dosen (20 mg tre gånger per vecka) ska dosen på 20 mg inte minskas genom att tabletten delas, utan dosfrekvensen minskas till två gånger per vecka. Om ytterligare dosminskning behövs kan dosfrekvensen minskas ytterligare, till en gång per vecka.

#### *Underhållsdos*

Efter att Hb stabiliserats till målvärdet på mellan 10 och 12 g/dl ska Hb-värdet fortsättningsvis monitoreras regelbundet och dosjusteringsschemat följas (se tabell 2).

#### *Patienter som påbörjar dialys medan de behandlas med roxadustat*

Ingen specifik dosjustering krävs för patienter med kronisk njursjukdom som påbörjar dialys under behandling med roxadustat. Normalt dosjusteringsschema (se tabell 2) ska följas.

#### *Samtidig användning av roxadustat med inducerare eller hämmare*

När samtidig behandling med starka hämmare (t.ex. gemfibrozil) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av CYP2C8, eller hämmare (t.ex. probenecid) av UGT1A9 sätts in eller ut ska Hb-värdet monitoreras rutinmässigt och dosjusteringsschemat följas (se tabell 2, se även avsnitt 4.5 och 5.2).

#### *Maximal rekommenderad dos*

Patienter utan dialys ska inte överskrida en roxadustatdos på 3 mg/kg kroppsvikt eller 300 mg tre gånger per vecka, beroende på vad som är lägst.

Patienter som får dialys ska inte överskrida en roxadustatdos på 3 mg/kg kroppsvikt eller 400 mg tre gånger per vecka, beroende på vad som är lägst.

#### *Missad dos*

Om en dos missas, och det är mer än 1 dygn till nästa planerade dos, ska den missade dosen tas så snart som möjligt. Om det är 1 dygn eller mindre till nästa planerade dos, ska den missade dosen

hoppas över, och nästa dos tas på nästa planerade dag. I båda fallen ska det ordinarie doseringsschemat återupptas efter detta.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Det krävs ingen justering av startdosen för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Det krävs ingen justering av startdosen för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av roxadustat till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Startdosen ska minskas med hälften eller till den dosnivå som överensstämmer bäst med halva startdosen när behandling sätts in hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Evrenzo rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) eftersom säkerheten och effekten inte har utvärderats för denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för roxadustat för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Evrenzo filmdragerade tabletter ska tas oralt med eller utan mat. Tabletterna ska sväljas hela och får inte tuggas, delas eller krossas, på grund av avsaknad av kliniska data under dessa förhållanden och för att skydda den ljuskänsliga tablettkärnan mot att brytas ner av ljus.

Tabletterna ska tas minst 1 timme efter administrering av fosfatbindare (med undantag för lantan) eller andra läkemedel som innehåller multivalenta katjoner som kalcium, järn, magnesium eller aluminium (se avsnitt 4.5 och 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Evrenzo är kontraindicerat i följande situationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnötter, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravitetens tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Kardiovaskulär risk och mortalitetsrisk

Den totala kardiovaskulära risken och mortalitetsrisken vid behandling med roxadustat har uppskattats att vara jämförbara med den kardiovaskulära risken och mortalitetsrisken vid ESL-behandling baserat på data från en direkt jämförelse av de båda behandlingarna (se avsnitt 5.1). Eftersom risken för patienter med anemi associerad med kronisk njursjukdom som inte fick dialys inte kunde beräknas med tillräcklig konfidens jämfört med placebo, ska beslut om att behandla sådana patienter med roxadustat baseras på liknande överväganden som normalt görs innan behandling med ett ESL sätts in. Dessutom har flera bidragande faktorer identifierats som kan innebära en sådan risk, inklusive uteblivet svar på behandling och byte för dialyspatienter som är stabila på ESL-behandling (se avsnitt 4.2 och 5.1). Vid uteblivet svar ska behandling med roxadustat inte fortsätta längre än 24 veckor efter att behandlingen påbörjades (se avsnitt 4.2). Byte för dialyspatienter som redan är stabila på ESL-behandling ska endast övervägas om det finns en giltig klinisk anledning (se avsnitt 4.2). För stabila ESL-behandlade patienter med anemi associerad med kronisk njursjukdom som inte behandlas med dialys, kunde risken inte uppskattas eftersom dessa patienter inte har

studerats. Beslut om att behandla dessa patienter med roxadustat ska grundas på ett övervägande av fördelar och risker för den enskilda patienten.

#### Trombovaskulära händelser

Den rapporterade risken för trombovaskulära händelser (TVE) ska noga vägas mot fördelarna med roxadustatbehandling, i synnerhet hos patienter med redan existerande riskfaktorer för TVE, inklusive fetma och tidigare TVE (t.ex. djup ventrombos [DVT] och lungemboli [LE]). Djup ventrombos rapporterades som vanligt förekommande och lungemboli som sällsynt hos patienter i kliniska studier. Majoriteten av DVT- och LE-händelserna var allvarliga.

Trombos i kärlaccessen rapporterades som mycket vanligt hos patienter med kronisk njursjukdom som fick dialys i kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Hos patienter med kronisk njursjukdom som fick dialys och som behandlades med roxadustat var förekomsten av trombos i kärlaccessen högst under de första 12 veckorna efter behandlingsstart, vid Hb-värden på över 12 g/dl och då Hb ökat med mer än 2 g/dl under 4 veckor. Det rekommenderas att Hb-värdet monitoreras och att dosen justeras enligt dosjusteringsschemat (se tabell 2) för att undvika Hb-värden på över 12 g/dl och en Hb-ökning på mer än 2 g/dl under 4 veckor.

Patienter med tecken och symtom på TVE ska snarast bedömas och behandlas enligt aktuella vårdrutiner. Beslutet att tillfälligt avbryta eller sätta ut behandlingen permanent ska grundas på ett övervägande av fördelar och risker för den enskilda patienten.

#### Krampanfall

Krampanfall rapporterades som vanligt förekommande hos patienter i kliniska studier som fick roxadustat (se avsnitt 4.8). Roxadustat ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare krampanfall (kramper), epilepsi eller medicinska tillstånd som är associerade med en benägenhet för krampanfall, till exempel infektioner i det centrala nervsystemet (CNS). Beslutet att tillfälligt avbryta eller sätta ut behandlingen permanent ska grundas på ett övervägande av fördelar och risker för den enskilda patienten.

#### Allvarliga infektioner

De vanligast rapporterade allvarliga infektionerna var lunginflammation och urinvägsinfektioner. Patienter med tecken och symtom på infektion ska snarast bedömas och behandlas enligt aktuella vårdrutiner.

#### Sepsis

Sepsis var en av de vanligast rapporterade allvarliga infektionerna och innefattade dödsfall. Patienter med tecken och symtom på sepsis (dvs. en infektion som sprids i kroppen och medför lågt blodtryck och risk för organsvikt) ska snarast bedömas och behandlas enligt aktuella vårdrutiner.

#### Sekundär hypotyreos

Fall av sekundär hypotyreos har rapporterats vid användning av roxadustat (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar var reversibla efter utsättning av roxadustat. Monitorering av sköldkörtelfunktionen rekommenderas så som kliniskt indicerat.

#### Otillräckligt behandlingssvar

Otillräckligt svar på behandling med roxadustat bör föranleda en utredning av orsakande faktorer. Näringsbrister ska åtgärdas. Interkurrenta infektioner, ockult blodförlust, hemolys, svår aluminiumtoxicitet, bakomliggande hematologiska sjukdomar eller benmärgsfibros kan även påverka det erytroetiska svaret negativt. En retikulocyträkning ska övervägas som en del av bedömningen. Om typiska orsaker till uteblivet svar kan uteslutas, och patienten har retikulocytopeni, ska en undersökning av benmärgen övervägas. Vid avsaknad av en behandlingsbar orsak till otillräckligt behandlingssvar ska behandling med Evrenzo inte fortsätta efter 24 veckor.

### Nedsatt leverfunktion

Försiktighet krävs när roxadustat administreras till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Evrenzo rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

### Graviditet och preventivmetod

Roxadustat ska inte sättas in hos kvinnor som planerar att bli gravida, under graviditet eller när anemi förknippad med kronisk njursjukdom diagnostiseras under graviditet. I sådana fall ska alternativ behandling påbörjas, om det är tillämpligt. Om graviditet uppstår medan roxadustat administreras ska behandlingen sättas ut permanent och alternativ behandling påbörjas, om det är tillämpligt. Fertila kvinnor måste använda en högeffektiv preventivmetod under behandling och i minst en vecka efter sista dosen av Evrenzo (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### Felanvändning

Felanvändning kan leda till en överdrivet förhöjd hematokrit. Detta kan vara associerat med livshotande komplikationer i hjärt-kärlsystemet.

### Hjälpämnen

Evrenzo innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Evrenzo innehåller allurarött AC aluminiumlack (se avsnitt 6.1) som kan orsaka allergiska reaktioner. Evrenzo innehåller spår av sojalecitin. Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte ta detta läkemedel.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra läkemedel på roxadustat

#### *Fosfatbindare och andra produkter som innehåller multivalenta katjoner*

Samtidig administrering av roxadustat med fosfatbindarna sevelamerkarbonat eller kalciumacetat till friska personer minskade AUC för roxadustat med 67 % respektive 46 % och  $C_{max}$  med 66 % respektive 52 %. Roxadustat kan bilda ett kelat med multivalenta katjoner som i till exempel fosfatbindare eller andra produkter som innehåller kalcium, järn, magnesium eller aluminium. Uppdelad administrering av fosfatbindare (minst 1 timmes mellanrum) hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen för roxadustat hos patienter med kronisk njursjukdom. Roxadustat ska tas minst 1 timme efter administrering av fosfatbindare eller andra läkemedel eller tillskott som innehåller multivalenta katjoner (se avsnitt 4.2). Denna begränsning gäller inte lantankarbonat, eftersom samtidig administrering av roxadustat och lantankarbonat inte resulterade i någon kliniskt betydelsefull effekt på plasmaexponeringen för roxadustat.

#### *Modifierare av CYP2C8- eller UGT1A9-aktivitet*

Roxadustat är ett CYP2C8- och UGT1A9-substrat. Samtidig administrering av roxadustat och gemfibrozil (CYP2C8- och OATP1B1-hämmare) eller probenecid (UGT- och OAT1/OAT3-hämmare) till friska personer ökade AUC för roxadustat 2,3 gånger och  $C_{max}$  1,4 gånger. Övervaka Hb-värdet när samtidig behandling med gemfibrozil, probenecid, andra starka hämmare eller inducerare av CYP2C8 eller andra starka hämmare av UGT1A9 sätts in eller ut. Justera dosen av roxadustat enligt dosjusteringsschemat (se tabell 2) utifrån Hb-monitorering.

### Effekter av roxadustat på andra läkemedel

#### *OATP1B1- eller BCRP-substrat*

Roxadustat är en BCRP- och OATP1B1-hämmare. Dessa transportörer spelar en viktig roll i upptag och efflux av statiner i tarm och lever. Samtidig administrering av 200 mg roxadustat och simvastatin till friska personer ökade AUC och  $C_{max}$  för simvastatin 1,8 respektive 1,9 gånger, och AUC och  $C_{max}$  för simvastatinsyra (den aktiva metaboliten av simvastatin) 1,9 respektive 2,8 gånger. Koncentrationerna av simvastatin och simvastatinsyra ökade även när simvastatin administrerades 2 timmar före eller 4 eller 10 timmar efter roxadustat. Samtidig administrering av 200 mg roxadustat och rosuvastatin ökade AUC och  $C_{max}$  för rosuvastatin 2,9 respektive 4,5 gånger. Samtidig

administrering av 200 mg roxadustat och atorvastatin ökade AUC och  $C_{max}$  för atorvastatin 2,0 respektive 1,3 gånger.

Interaktioner förväntas även med andra statiner. Vid samtidig administrering med roxadustat, ta denna interaktion i beaktande och var uppmärksam på biverkningar som är associerade med statiner och på att statindosen kan behöva sänkas. Se produktresumén för statiner när lämplig statindos fastställs för enskilda patienter.

Roxadustat kan öka plasmaexponeringen för andra läkemedel som är BCRP- eller OATP1B1-substrat. Var uppmärksam på eventuella biverkningar av samtidigt administrerade läkemedel och justera dosen efter behov.

#### Roxadustat och ESL

Det rekommenderas inte att kombinera administrering av roxadustat och ESL eftersom kombinationen inte har studerats.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet, fertila kvinnor och preventivmetod

Det finns inga data från användningen av roxadustat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Roxadustat är kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Roxadustat rekommenderas inte under graviditetens första och andra trimester (se avsnitt 4.4).

Om en graviditet uppstår medan Evrenzo administreras ska behandlingen sättas ut permanent och ersättas med alternativ behandling, om det är tillämpligt (se avsnitt 4.3).

#### Amning

Det är okänt om roxadustat/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga djurdata har visat att roxadustat utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3). Evrenzo är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3 och 5.3).

#### Fertilitet

I djurstudier sågs inga reproduktionstoxikologiska effekter av roxadustat på han- eller hondjur. Förändringar i reproduktionsorganen hos råttor av hankön kunde dock observeras. Eventuella reproduktionstoxikologiska effekter av roxadustat på manlig fertiliteten hos människa är för närvarande inte kända. Vid en toxisk dos till modern observerades en ökad embryoförlust (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor måste använda en högeffektiv preventivmetod under behandling och i minst en vecka efter sista dosen av Evrenzo.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Roxadustat har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Krampanfall har rapporterats vid behandling med Evrenzo (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör därför iaktas när man framför fordon och använder maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Evrenzo utvärderades hos 3 542 patienter som inte var dialysberoende (NDD) och 3 353 patienter som var dialysberoende (DD), där samtliga patienter hade anemi och kronisk njursjukdom och hade fått minst en dos av roxadustat.



De vanligaste ( $\geq 10\%$ ) biverkningarna som associeras med roxadustat är hypertoni (13,9 %), trombos i kärlaccessen (12,8 %), diarré (11,8 %), perifert ödem (11,7 %), hyperkalemi (10,9 %) och illamående (10,2 %).

De vanligaste ( $\geq 1\%$ ) allvarliga biverkningarna som associeras med roxadustat är sepsis (3,4 %), hyperkalemi (2,5 %), hypertoni (1,4 %) och djup ventrombos (1,2 %).

#### Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerades under kliniska studier och/eller rapporterats efter marknadsgodkännande anges i detta avsnitt efter frekvenskategori.

Följande frekvenskategorier används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 3. Biverkningar**

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvenskategori	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Sepsis
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Sekundär hypotyreos
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyperkalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Krampanfall, huvudvärk
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni, trombos i kärlaccessen <sup>1</sup>
	Vanliga	Djup ventrombos (DVT)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré
	Vanliga	Förstoppning, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Generaliserad exfoliativ dermatit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Lungemboli
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Perifert ödem
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Sänkt tyreoidestimulerande hormon (TSH) i blod

<sup>1</sup>Denna biverkning är associerad med patienter med kronisk njursjukdom som fick dialys under behandling med roxadustat.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Trombovaskulära händelser*

Hos patienter med kronisk njursjukdom som inte fick dialys var DVT-händelser ovanliga, och förekom hos 1,0 % (0,6 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i roxadustatgruppen och 0,2 % (0,2 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i placebogruppen. Hos patienter med kronisk njursjukdom som fick dialys förekom DVT-händelser hos 1,3 % (0,8 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i roxadustatgruppen och 0,3 % (0,1 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i ESL-gruppen (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med kronisk njursjukdom som inte fick dialys förekom lungemboli hos 0,4 % (0,2 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i roxadustatgruppen jämfört med 0,2 % (0,1 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i placebogruppen. Hos patienter med kronisk njursjukdom som fick dialys förekom lungemboli hos 0,6 % (0,3 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i roxadustatgruppen jämfört med 0,5 % (0,3 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i ESL-gruppen (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med kronisk njursjukdom som fick dialys förekom trombos i kärlaccessen hos 12,8 % (7,6 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i roxadustatgruppen jämfört med 10,2 % (5,4 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i ESL-gruppen (se avsnitt 4.4).

#### *Krampanfall*

Hos patienter med kronisk njursjukdom som inte fick dialys förekom krampanfall hos 1,1 % (0,6 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i roxadustatgruppen och 0,2 % (0,2 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i placebogruppen (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med kronisk njursjukdom som fick dialys förekom krampanfall hos 2,0 % (1,2 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i roxadustatgruppen och 1,6 % (0,8 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i ESL-gruppen (se avsnitt 4.4).

#### *Sepsis*

Hos patienter med kronisk njursjukdom som inte fick dialys förekom sepsis hos 2,1 % (1,3 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i roxadustatgruppen jämfört med 0,4 % (0,3 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i placebogruppen. Hos patienter som fick dialys förekom sepsis hos 3,4 % (2,0 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i roxadustatgruppen jämfört med 3,4 % (1,8 patienter med händelser per 100 patientexponeringsår) i ESL-gruppen (se avsnitt 4.4).

#### *Hudreaktioner*

Generaliserad exfoliativ dermatit, som inkluderas bland allvarliga hudbiverkningar (SCARs, severe cutaneous adverse reactions), har rapporterats efter marknadsintroduktion och ett samband har påvisats med roxadustat-behandling (ingen känd frekvens).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Enstaka supratherapeutiska doser av roxadustat 5 mg/kg (upp till 510 mg) till friska personer associerades med en övergående ökning av hjärtfrekvens, ökad förekomst av lätt till måttlig muskuloskeletal smärta, huvudvärk, sinustakykardi och, mer ovanligt, lågt blodtryck, varav samtliga händelser var icke-allvarliga. En överdos av roxadustat kan höja Hb-värdet över önskad nivå (10-12 g/dl), vilket ska hanteras med utsättning eller sänkning av roxadustatdosen (se avsnitt 4.2) och noggrann övervakning och behandling som kliniskt indicerat. Roxadustat och dess metaboliter avlägsnas inte i någon betydande utsträckning med hemodialys (se avsnitt 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid anemier, övriga medel vid anemier, ATC-kod: B03XA05.

### Verkningsmekanism

Roxadustat är en hypoxi-inducerbar faktor prolylhydroxylashämmare (HIF-PHI). Aktiviteten hos HIF-PH-enzym styr de intracellulära nivåerna av HIF, en transkriptionsfaktor som reglerar uttrycket av gener som är inblandade i erytropoes. HIF-aktiveringen är viktig för det adaptiva svaret på hypoxi för att öka produktionen av röda blodkroppar. Genom reversibel hämning av HIF-PH stimulerar roxadustat ett samordnat erytropoetiskt svar som innefattar en ökning av de endogena erytropoetinnivåerna (EPO) i plasma, reglering av järntransportproteiner och en sänkning av hepcidin (ett järnregleringsprotein som ökar under inflammation vid kronisk njursjukdom). Detta leder till bättre biotillgänglighet för järn, ökad Hb-produktion och ökad erytrocytvolyum.

### Farmakodynamisk effekt

#### *Effekt på QTc och hjärtfrekvens*

En grundlig QT-studie (TQT) på friska personer med en enstaka terapeutisk dos av roxadustat på 2,75 mg/kg och en enstaka supratherapeutisk dos på 5 mg/kg (upp till 510 mg) visade ingen förlängning av QTc-intervallet. Samma grundliga QT-studie visade en placebokorrigerad ökning av hjärtfrekvensen på upp till 9-10 bpm vid 8-12 timmar efter dosering med dosen 2,75 mg/kg och 15-18 bpm vid 6-12 timmar efter dosering med dosen 5 mg/kg.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Utvecklingsprogram för anemi vid kronisk njursjukdom*

Effekt och säkerhet för roxadustat utvärderades under minst 52 veckor i ett globalt genomfört fas 3-program som innefattade 8 multicenter- och randomiserade studier på icke-dialysberoende (NDD) och dialysberoende (DD) patienter med kronisk njursjukdom och anemi (se tabell 4).

Tre studier av NDD-patienter med kronisk njursjukdom i stadium 3–5 var dubbelblinda och placebokontrollerade studier (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060; OLYMPUS, D5740C00001) och en studie var öppen och ESL-kontrollerad (DOLOMITES, 1517-CL-0610) med darbepoetin alfa som komparator. Alla studier med NDD-patienter bedömde effekt och säkerhet för ESL-obehandlade patienter genom att korrigera och därefter bibehålla Hb i målintervallet 10–12 g/dl (Hb-korrigerat värde).

Fyra öppna ESL-kontrollerade DD-studier (kontroll: epoetin alfa och/eller darbepoetin alfa) på patienter som fick hemodialys eller peritonealdialys utvärderade effekten och säkerheten under olika förutsättningar:

- vid Hb-korrigerig (HIMALAYAS, FGCL-4592-063),
- vid ett ESL-byte där patienter bytt från behandling med ett ESL för att hålla Hb inom målintervallet (PYRENEES, 1517-CL-0613; SIERRAS, FGCL-4592-064),
- eller en kombination av metoderna med Hb-korrigerig och ESL-byte (ROCKIES, D5740C00002).

Patienterna i NDD-studierna hade kronisk njursjukdom i stadium 3-5 och fick inte dialys. Alla patienter hade ett genomsnittligt Hb  $\leq 10,0$  g/dl förutom patienter i DOLOMITES-studien (1517-CL-0610), där ett genomsnittligt Hb  $\leq 10,5$  g/dl accepterades. Ferritinnivåerna skulle vara  $\geq 30$  ng/ml (ALPS, 1517-CL-0608; ANDES, FGCL-4592-060),  $\geq 50$  ng/ml (OLYMPUS, D5740C00001) eller  $\geq 100$  ng/ml (DOLOMITES, 1517-CL-0610). Med undantag för patienter i studien (OLYMPUS, D5740C00001), där ESL-behandling tilläts fram till 6 veckor före randomiseringen, fick patienter inte ha fått någon ESL-behandling de senaste 12 veckorna före randomiseringen.

Patienterna i de dialysberoende studierna var tvungna att få dialys: stabilt dialysberoende patienter i PYRENEES-studien (1517-CL-0613), vilket definierades som dialys i mer än 4 månader; eller incident (ID) dialysberoende patienter i HIMALAYAS-studien (FGCL-4592-063), vilket definierades som dialys  $\geq 2$  veckor men  $\leq 4$  månader. Patienterna i studierna SIERRAS (FGCL-4592-064) och ROCKIES (D5740C00002) innefattade både stabilt (cirka 80 % till 90 %) och incident (cirka 10 % till 20 %) dialysberoende patienter. Ferritin skulle vara  $\geq 100$  ng/ml för samtliga patienter. Alla patienter behövde ESL intravenöst eller subkutant under minst 8 veckor före randomiseringen, med

undantag för patienterna i HIMALAYAS-studien (FGCL-4592-063) som exkluderade patienter som hade fått ESL-behandling inom 12 veckor före randomiseringen.

Behandling med roxadustat följde principerna för dosering enligt beskrivningen i avsnitt 4.2. Demografi och alla egenskaper vid baslinjen för enskilda studier var jämförbara mellan roxadustat- och kontrollgrupperna. Medianåldern vid randomiseringen var 55-69 år, med mellan 16,6 % och 31,1 % i åldersspannet 65-74 år och mellan 6,8 % och 35 % som var  $\geq 75$  år gamla. Andelen patienter som var kvinnor varierade mellan 40,5 % och 60,7 %. De vanligaste etniciteterna i studierna var vita, svarta eller afroamerikaner och asiater. De vanligaste etiologierna för kronisk njursjukdom var diabetes- och hypertensiv nefropati. Medianvärdet för Hb varierade från 8,60 till 10,78 g/dl. Cirka 50-60 % av NDD-patienterna och 80-90 % av DD-patienterna var järnmättade vid baslinjen.

Data från sju fas 3-studier poolades till två separata populationer (tre NDD och fyra DD) (se tabell 4).

Tre placebokontrollerade NDD-studier (2 386 patienter på roxadustat, 1 884 patienter på placebo) innefattades i NDD-poolen. Data från den ESL-kontrollerade fas 3-NDD-studien DOLOMITES (1517-CL-0610; 323 patienter på roxadustat och 293 patienter på darbepoetin alfa) ingår inte i de NDD-poolade analyserna eftersom den här studien är den enda öppna, aktivt kontrollerade studien i NDD-populationen.

Fyra ESL-kontrollerade DD-studier (2 354 patienter på roxadustat, 2 360 patienter på ESL [epoetin alfa och/eller darbepoetin alfa]) innefattades i DD-poolen. Inom DD-poolen fastställdes två subpooler för att avspgla de två olika behandlingsförutsättningarna:

- Patienter i DD-populationen som fick dialys i mer än 2 veckor och mindre än 4 månader identifierades som incident (ID) dialysberoende patienter (ID DD-pool) för att indikera Hb-korrigerig.
- DD-patienter som fick dialys efter gränsen på fyra månader identifierades som stabilt dialysberoende patienter (stabilt DD-pool) för att indikera ESL-byte.

**Tabell 4. Översikt över roxadustat fas 3-utvecklingsprogram för anemi vid kronisk njursjukdom**

Studier på NDD-patienter				
	Placebokontrollerade studier (NDD-pool)			ESL-kontroll (darbepoetin alfa)
Förutsättning	Hb-korrigerig			
Studie	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomiserad (roxadustat/komparator)	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1 384/1 376)	616 (323/293)
Studier på DD-patienter				
	ESL-kontrollerade studier (DD-pool) (epoetin alfa eller darbepoetin alfa)			
Förutsättning	ESL-byte		Hb-korrigerig	ESL-byte och Hb-korrigerig
Studie	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomiserad (roxadustat/komparator)	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1 048/1 053)

DD: dialysberoende; ESL: erytropoesstimulerande läkemedel; Hb: hemoglobin; NDD: icke-dialysberoende.

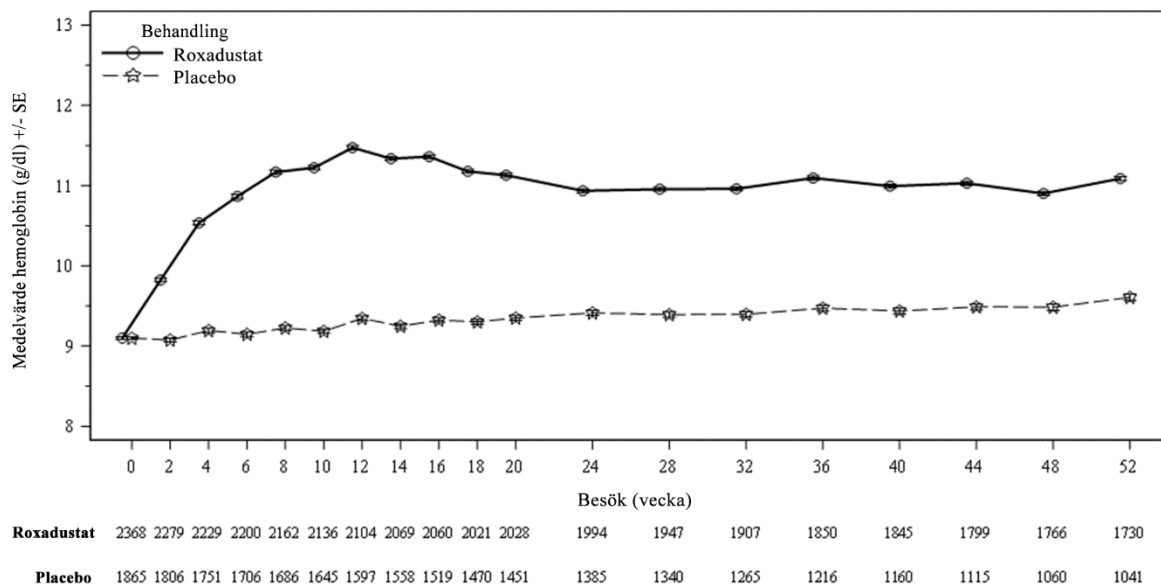
## NDD-patienter med kronisk njursjukdom

### Effektresultat

#### Hb-förändring under behandling

I kliniska studier var roxadustat effektivt för att uppnå och bibehålla målvärdet för Hb (10-12 g/dl) hos patienter med anemi vid kronisk njursjukdom som inte fick dialys (se figur 1).

**Figur 1. Medelvärde (SE) för Hb (g/dl) över tid fram till vecka 52 (FAS); NDD-pool (Hb-korrigerig)**



FAS: fullständig analysuppsättning; Hb: hemoglobin; NDD: icke-dialysberoende; SE: standardfel.

#### Viktiga effektmått för Hb hos NDD-patienter med kronisk njursjukdom

Hos NDD-patienter som behövde anemibehandling för Hb-korrigerig var andelen patienter som fick ett Hb-svar under de första 24 veckorna högre i roxadustatgruppen (80,2 %) jämfört med placebo (8,7 %). Det fanns en statistiskt signifikant ökning i Hb från baslinjen till vecka 28 till 36 i roxadustatgruppen (1,91 g/dl) jämfört med placebo (0,14 g/dl) och den nedre gränsen för ett konfidensintervall på 95 % är över 1. I NDD-studierna uppnåddes en ökning av Hb på minst 1 g/dl med en mediantid på 4,1 veckor (se tabell 5).

I den öppna ESL-kontrollerade NDD-studien DOLOMITES (1517-CL-0610) var andelen patienter som fick ett Hb-svar under de första 24 veckorna likvärdigt (non-inferior) i roxadustatgruppen (89,5 %) jämfört med darbepoetin alfa (78 %) (se tabell 5).

**Tabell 5. Viktiga effektmått för Hb (NDD)**

Population	NDD-patienter med kronisk njursjukdom			
Förutsättning	Hb-korrigerig		Hb-korrigerig	
Effektmått/ Parameter	NDD-pool (FAS)		DOLOMITES (PPS) 1517-CL-0610	
	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 286	Darbepoetin alfa n = 273
<b>Andel patienter som uppnådde Hb-svar<sup>a</sup></b>				
Responders, n (%) [95 % KI]	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]
Skillnad i andel [95 % KI]	71,5 [69,40; 73,51]		11,51 [5,66; 17,36]	
Oddsquot [95 % KI]	40,49 [33,01; 49,67]		2,48 [1,53; 4,04]	
p-värde	< 0,0001		ND	
<b>Ändring av Hb från baslinjen (g/dl)<sup>b</sup></b>				
Medelvärde vid baslinjen (SD)	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
Genomsnittlig CFB (SD)	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
LS-medelvärde	1,91	0,14	1,85	1,84
Skillnad i LS-medelvärde [95 % KI]	1,77 [1,69; 1,84]		0,02 [-0,13; 0,16]	
p-värde	< 0,0001		0,844	

CFB: ändring från baslinjen; KI: konfidensintervall; FAS: fullständig analysuppsättning; Hb: hemoglobin; LS: minsta kvadrat; ND: ej utfört; NDD: icke-dialysberoende; PPS: per protokolluppsättning; SD: standardavvikelse.

<sup>a</sup>Hb-svar inom de första 24 veckorna.

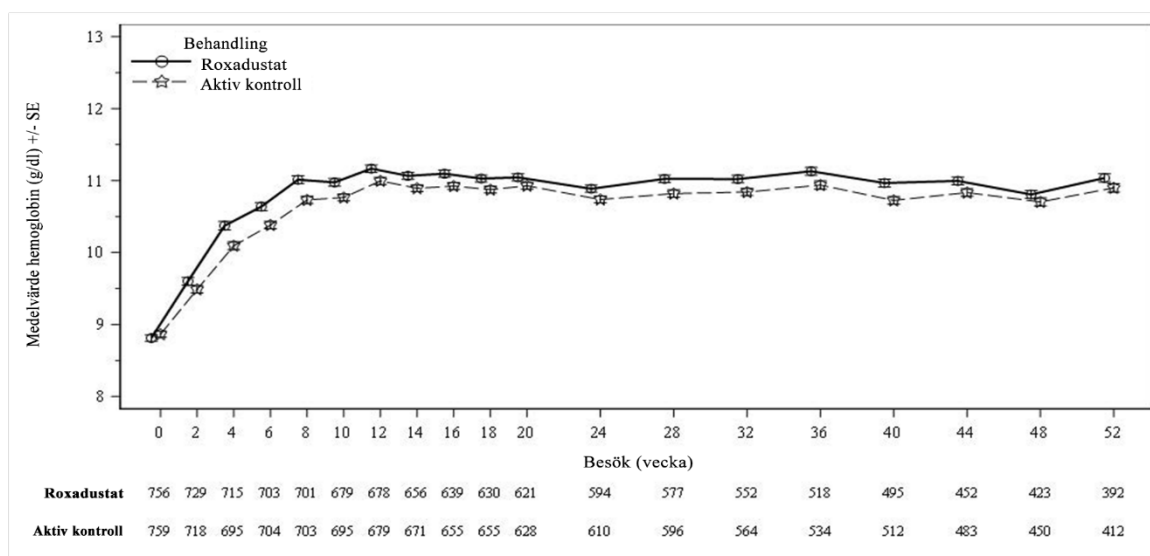
<sup>b</sup>Ändring av Hb från baslinjen till vecka 28 till 36.

#### DD-patienter med kronisk njursjukdom

##### Hb-förändring under behandling

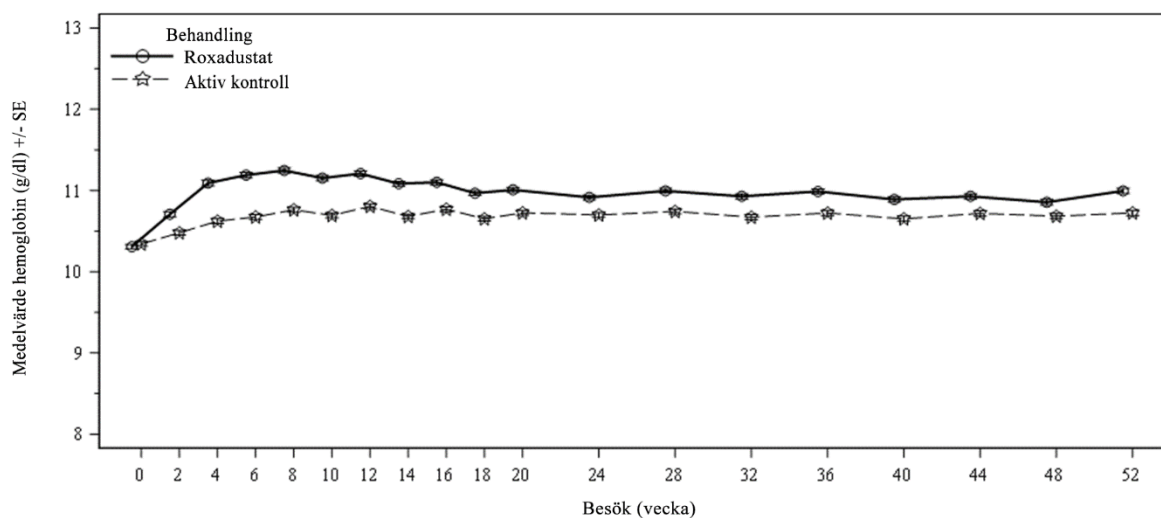
I kliniska studier var roxadustat effektivt för att uppnå och bibehålla målvärdet för Hb (10–12 g/dl) hos patienter med kronisk njursjukdom som fick dialys, oavsett tidigare ESL-behandling (se figur 2 och 3).

**Figur 2. Medelvärde (SE) för Hb fram till vecka 52 (FAS); ID DD-subpool (Hb-korrigerig)**



DD: dialysberoende; FAS: fullständig analysuppsättning; Hb: hemoglobin; ID: incident; SE: standardfel.

**Figur 3. Medelvärde (SE) för Hb (g/dl) över tid fram till vecka 52; stabil DD-subpool (ESL-byte)**



<b>Roxadustat</b>	1586	1533	1506	1476	1461	1441	1426	1409	1394	1378	1377	1332	1314	1276	1246	1227	1198	1171	1140
<b>Aktiv kontroll</b>	1589	1533	1533	1533	1500	1505	1490	1487	1489	1466	1457	1429	1424	1404	1376	1360	1340	1307	1292

DD: dialysberoende; ESL: erythropoesstimulerande läkemedel; FAS: fullständig analysuppsättning; Hb: hemoglobin; SE: standardfel.

*Viktiga effektmått för Hb hos DD-patienter med kronisk njursjukdom*

Hos DD-patienter som behövde anemibehandling för Hb-korrigerings och de som bytt från ESL-behandling sågs en ökning av Hb från baslinjen till vecka 28 till 36 i roxadustatgruppen; denna ökning var jämförbar med den som observerats i ESL-gruppen och var över den förspecificerade non-inferiority-marginalen på -0,75 g/dl. Andelen patienter som uppnådde Hb-svar under de första 24 veckorna var jämförbar i roxadustat- och ESL-grupperna (se tabell 6).

**Tabell 6. Viktiga effektmått för Hb (DD)**

Population	DD-patienter			
	Hb-korrigerig		ESL-byte	
Förutsättning	ID DD-pool (FAS/PPS)		Stabilt DD-pool (PPS)	
Endpoint/ Parameter	Roxadustat n = 756	ESL n = 759	Roxadustat n = 1 379	ESL n = 1 417
<b>Ändring av Hb från baslinjen (g/dl)</b>				
Medelvärde vid baslinjen (SD)	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
Genomsnittlig CFB (SD)	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
LS-medelvärde	2,17	1,89	0,58	0,28
Skillnad i LS-medelvärde [95 % KI]	0,28 [0,110; 0,451]		0,30 [0,228; 0,373]	
p-värde	0,0013		< 0,0001	
<b>Andel patienter som uppnådde Hb-svar<sup>a, b</sup></b>				
Responders, n (%) [95 % KI]	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]
Skillnad i andel [95 % KI]	0,3 [-4,5; 5,1]		2,7 [-0,7; 6,0]	
Oddsquot [95 % KI]	ND		ND	
p-värde	ND		ND	

CFB: ändring från baslinjen; KI: konfidensintervall; DD: dialysberoende;

ESL: erythropoesstimulerande läkemedel; FAS: fullständig analysuppsättning; Hb: hemoglobin;

ID: incident; LS: minsta kvadrat; ND: ej utfört; PPS: per protokolluppsättning; SD: standardavvikelse.

<sup>a</sup>Hb inom målintervall 10,0 till 12,0 g/dl under vecka 28 till 36 utan att ha fått tilläggsbehandling inom 6 veckor före och under utvärderingsperioden på 8 veckor.

<sup>b</sup>Data i ID DD-poolen analyserades endast för vecka 28 till 52.

#### *Tilläggsbehandling, erytrocyttransfusion och järn intravenöst*

Effekterna av behandling med roxadustat på användning av tilläggsbehandling, erytrocyttransfusion och järn intravenöst presenteras i tabell 7 (NDD) och tabell 8 (DD). I kliniska studier minskade roxadustat hepcidin (som reglerar järnmetabolismen), minskade ferritin, ökade järn i serum medan transferrinmättnaden var stabil, och samtliga värden utvärderades över tid som indikatorer på järnstatus.

#### *LDL-kolesterol (lågdensitetslipoprotein)*

Effekterna av behandling med roxadustat på LDL-kolesterol presenteras i tabell 7 och 8. Det fanns en sänkning av de genomsnittliga nivåerna av LDL- och HDL-kolesterol (högdensitetslipoprotein) hos roxadustatbehandlade patienter jämfört med placebo- eller ESL-behandlade patienter. Effekten på LDL-kolesterol var mer uttalad, och gav en minskning av LDL/HDL-kvoten, och observerades oavsett om statiner användes eller inte.



**Tabell 7. Andra effektmått: användning av tilläggsbehandling, användning av järn intravenöst en gång i månaden och förändring av LDL-kolesterol (NDD) från baslinjen**

Population	NDD-patienter med kronisk njursjukdom			
Intervention	Korrigerig		Korrigerig	
Effektmått/Parameter	NDD-pool (FAS)		DOLOMITES (1517-CL-0610)	
	Roxadustat n = 2 368	Placebo n = 1 865	Roxadustat n = 322	Darbepoetin alfa n = 292
Antal patienter som fick tilläggsbehandling, n (%)*	211 (8,9)	580 (31,1)	ND	
RBC	118 (5,0)	240 (12,9)		
Järn i.v.	50 (2,1)	90 (4,8)		
ESL	48 (2,0)	257 (13,8)		
IR	10,4	41,0		
Riskkvot	0,19		ND	
95 % KI	0,16; 0,23			
p-värde	< 0,0001			
Antal patienter som fått järn i.v., n (%) <sup>†</sup>	ND		20 (6,2)	37 (12,7)
IR			9,9	21,2
Riskkvot			0,45	
95 % KI			0,26; 0,78	
p-värde			0,004	
<b>Förändring av LDL-kolesterol (mmol/l) från baslinjen till vecka 12 till 28<sup>‡</sup></b>				
<b>Analys med ANCOVA</b>				
LS-medelvärde	-0,446	0,066	-0,356	0,047
95 % KI	-0,484; -0,409	0,017; 0,116	-0,432; -0,280	-0,033; 0,127
Skillnad i LS-medelvärde (R-komparator)	-0,513		-0,403	
95 % KI	-0,573; -0,453		-0,510; -0,296	
p-värde	< 0,0001		< 0,001	

p-värden som anges för NDD-poolen är nominella p-värden.

ANCOVA: kovariansanalys; KI: konfidensintervall; ESL: erytropoesstimulerande läkemedel; FAS: fullständig analysuppsättning; IR: incidensfrekvens (per 100 patientår med risk); i.v.: intravenöst; LDL: lågdensitetslipoprotein; LS: minsta kvadrat; ND: ej utfört; NDD: icke-dialysberoende; R: roxadustat; RBC: erytrocyt;

\*Vid användning av tilläggsbehandling analyserades NDD-poolen fram till vecka 52.

<sup>†</sup>Under vecka 1–36.

<sup>‡</sup>Förändring av LDL-kolesterol från baslinjen utvärderades endast till vecka 24 för OLYMPUS-studien (D5740C00001).

**Tabell 8. Andra effektmått: användning av tilläggsbehandling, användning av järn intravenöst en gång i månaden och förändring av LDL-kolesterol (DD) från baslinjen**

Population	DD-patienter med kronisk njursjukdom			
Intervention	Korrigerig		Byte	
Effektmått/ Parameter	ID DD-pool (FAS)		Stabilt DD-pool (FAS)	
	Roxadustat n = 756	ESL n = 759	Roxadustat n = 1 586	ESL n = 1 589
<b>Medeldos järn i.v. en gång i månaden under vecka 28–52 (mg)*</b>				
n	606	621	1 414	1 486
Medel (SD)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
<b>Förändring av LDL-kolesterol (mmol/l) från baslinjen till vecka 12 till 28</b>				
<b>Analys med ANCOVA</b>				
LS-medelvärde	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
95 % KI	-0,700; -0,520	-0,245; -0,069	-0,449; -0,368	-0,074; 0,003
Skillnad i LS-medelvärde (R-komparator)	-0,453		-0,373	
95 % KI	-0,575; -0,331		-0,418; -0,328	
p-värde	< 0,0001		< 0,0001	

p-värden som presenteras för ID DD-pool och stabil DD-pool är nominella p-värden.

ANCOVA: kovariansanalys; KI: konfidensintervall; CKD: kronisk njursjukdom; DD: dialysberoende; ESL: erytropoesstimulerande läkemedel; FAS: fullständig analysuppsättning; ID: incident dialys; i.v.: intravenöst; LDL: lågdensitetslipoprotein; LS: minsta kvadrat; R: roxadustat.

\*Tidsperiod för PYRENEES-studien (1517-CL-0613) var fram till vecka 36, och tidsperioden för ROCKIES-studien (D5740C0002) var från vecka 36 till studiens slut.

I dialysstudien SIERRAS (FGCL-4592-064) fick en signifikant lägre andel patienter en erytrocyttransfusion under behandlingen i roxadustatgruppen jämfört med EPO-alfa-gruppen (12,5 % jämfört med 21,1 %). Den numeriska minskningen var inte statistiskt signifikant i ROCKIES-studien (D5740C00002) (9,8 % jämfört med 13,2 %).

#### *Patientrapporterat behandlingsresultat för patienter som inte fått dialys*

I DOLOMITES-studien (1517-CL-0610) fastställdes non-inferiority för roxadustat jämfört med darbepoetin avseende SF-36 PF och SF-36 VT.

#### *Patientrapporterat behandlingsresultat för patienter som fått dialys*

I PYRENEES-studien (1517-CL-0613) fastställdes non-inferiority för roxadustat jämfört med ESL-preparat avseende förändringar i SF-36 PF och SF-36 VT från baslinjen till vecka 12 till 28.

#### *Klinisk säkerhet*

##### *Metaanalys av poolade, bedömda hjärt-kärlhändelser*

En metaanalys av bedömda allvarliga hjärt-kärlhändelser (MACE; en kombination av dödlighet av alla orsaker [ACM; all-cause mortality], hjärtinfarkt, stroke) och MACE+ (en kombination av ACM, hjärtinfarkt, stroke och inläggning på sjukhus för antingen instabil angina eller hjärtsvikt) från fas 3-studieprogrammet utfördes med 8 984 patienter.

MACE-, MACE+- och ACM-utfall presenteras för tre dataset med hjälp av den poolade riskkvoten (HR) och konfidensintervallet (KI) på 95 %. Dessa tre dataset innefattar:

- Ett poolat placebokontrollerat dataset för Hb-korrigerig hos NDD-patienter [inkluderar patienter från studierna OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) och ALPS (1517-CL-0608), se tabell 4]
- Ett poolat ESL-kontrollerat dataset för Hb-korrigerig hos NDD- och ID-DD-patienter [inkluderar patienter från studierna DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS

(FGCL-4592-063) och ID-DD-patienterna från studierna SIERRAS (FGCL-4592-064) och ROCKIES (D5740C00002), se tabell 4]

- Ett poolat ESL-kontrollerat dataset för ESL-byte hos stabila DD-patienter [inkluderar patienter från studien PYRENEES (1517-CL-0613) och stabila DD-patienter från studierna ROCKIES (D5740C00002) och SIERRAS (FGCL-4592-064), se tabell 4]

*MACE, MACE+ och ACM i det placebokontrollerade setet för Hb-korrigerig hos icke-dialysberoende patienter med kronisk njursjukdom*

Hos NDD-patienter inkluderade analysen av MACE, MACE+ och ACM från analyserna under pågående behandling samtliga data från starten av studiebehandlingen till slutet av uppföljningen som ägde rum 28 dagar efter avslutad behandling. Analyserna under pågående behandling använde en Cox-modell med invers viktning för censurerings sannolikheten (IPCW-metoden), vilken syftar till att korrigera för skillnader i uppföljningstid mellan roxadustat och placebo, inklusive identifierade bidragande faktorer till ökad risk och tidig utsättning, särskilt determinanter för beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) och Hb vid baslinjen och över tid. Huruvida det förekommer någon resterande confounding med denna modell är oklart. HR för analyserna under pågående behandling var 1,26, 1,17 och 1,16 (se tabell 9). ITT-analyserna inkluderade samtliga data från starten av studiebehandlingen till slutet av säkerhetsuppföljningen efter behandlingen. ITT-analysen har inkluderats för att illustrera en obalans i riskfördelningen som ger fördel för placebo i analysen under pågående behandling, men ITT-analysen uppvisar i allmänhet en minskning av studieläkemedlets behandlingseffekt, och bias i dessa ITT-analysen kan inte helt uteslutas, särskilt som ESL-tilläggsbehandling introducerades efter att studiebehandlingen sattes ut. HR var 1,10, 1,07 respektive 1,08, med övre gränser för 95 % KI på 1,27, 1,21 respektive 1,26.

**Tabell 9. Kardiovaskulär säkerhet och mortalitet i den placebokontrollerade NDD-poolen för Hb-korrigerig**

	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
<b>Under behandling</b>						
Antal patienter med händelser (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (95 % KI)	1,26 (1,02; 1,55)		1,17 (0,99; 1,40)		1,16 (0,90; 1,50)	
<b>ITT</b>						
Antal patienter med händelser (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (95 % KI)	1,10 (0,96; 1,27)		1,07 (0,94; 1,21)		1,08 (0,93; 1,26)	

ACM: dödlighet av alla orsaker (all-cause mortality); ACM är en komponent i MACE/MACE+; KI: konfidensintervall; FAIR: uppföljningsjusterad incidens (antal patienter med händelse/100 patientår); HR: riskkvot; ITT: intent-to-treat; MACE: allvarlig hjärt-kärlhändelse (död, icke-dödlig hjärtinfarkt och/eller stroke); MACE+: allvarlig hjärt-kärlhändelse inklusive inläggning på sjukhus för antingen instabil angina och/eller kongestiv hjärtsvikt.

*MACE, MACE+ och ACM i det ESL-kontrollerade setet för Hb-korrigerig hos icke-dialysberoende och incident dialysberoende patienter med kronisk njursjukdom*

Vid Hb-korrigerig hos NDD- och ID-DD-patienter var baslinjekarakteristika och frekvensen av behandlingsutsättning jämförbara mellan de poolade roxadustatpatienterna och de poolade ESL-patienterna. Analyserna för MACE, MACE+ och ACM som observerats under behandling visade HR på 0,79, 0,78 och 0,78 med övre gränser för 95 % KI på 1,02, 0,98 respektive 1,05 (se tabell 10). Under behandling-analyserna styrker inte några bevis för ökad kardiovaskulär säkerhetsrisk eller mortalitetsrisk för roxadustat jämfört med ESL hos patienter med kronisk njursjukdom som kräver Hb-korrigerig.

**Tabell 10. Kardiovaskulär säkerhet och mortalitet i den ESL-kontrollerade poolen för Hb-korrigerig**

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

ACM: dödlighet av alla orsaker (all-cause mortality); ACM är en komponent i MACE/MACE+; KI: konfidensintervall; ESL: erytropoesstimulerande läkemedel; HR: riskkvot; IR: incidensfrekvens (antal patienter med händelse/100 patientår); MACE: allvarlig hjärt-kärlhändelse (död, icke-dödlig hjärtinfarkt och/eller stroke); MACE+: allvarlig hjärt-kärlhändelse inklusive inläggning på sjukhus för antingen instabil angina och/eller kongestiv hjärtsvikt.

*MACE, MACE+ och ACM i det ESL-kontrollerade setet för ESL-byte hos stabila dialysberoende patienter med kronisk njursjukdom*

Hos stabila DD-patienter som bytte från ESL visade analysresultat för MACE, MACE+ och ACM som observerats under behandling HR på 1,18, 1,03 och 1,23, med övre gränser för 95 % KI för HR på 1,38, 1,19 respektive 1,49 (se tabell 11). Resultaten i tabell 11 ska tolkas med försiktighet eftersom patienter som tilldelades roxadustat bytte från ESL vid studiens start, och effekten av en inneboende risk när man byter till en ny behandling jämfört med att fortsätta med en behandling med stabiliserat Hb kan innebära en snedvridning av de observerade resultaten och därför går det inte att fastställa en jämförelse mellan uppskattade behandlingseffekter på ett tillförlitligt sätt.

**Tabell 11. Kardiovaskulär säkerhet och mortalitet i den ESL-kontrollerade stabila DD-poolen vid ESL-byte**

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

ACM: dödlighet av alla orsaker (all-cause mortality); ACM är en komponent i MACE/MACE+; KI: konfidensintervall; ESL: erytropoesstimulerande läkemedel; HR: riskkvot; IR: incidensfrekvens (antal patienter med händelse/100 patientår); MACE: allvarlig hjärt-kärlhändelse (död, icke-dödlig hjärtinfarkt och/eller stroke); MACE+: allvarlig hjärt-kärlhändelse inklusive inläggning på sjukhus för antingen instabil angina och/eller hjärtsvikt.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmaexponering för roxadustat (AUC [arean under kurvan för läkemedelskoncentrationen i plasma över tid] och maximala plasmakoncentrationer [ $C_{max}$ ]) är proportionell mot dosen inom det rekommenderade terapeutiska dosintervallet. Vid en dosregim på tre gånger per vecka uppnås steady-state-koncentrationer i plasma för roxadustat inom en vecka (3 doser) med minimal ackumulering. Farmakokinetiken för roxadustat förändras inte över tid.

### Absorption

Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) uppnås vanligtvis 2 timmar efter dos i fastande tillstånd.

Administrering av roxadustat tillsammans med mat minskade  $C_{\max}$  med 25 % men påverkade inte AUC jämfört med i fastande tillstånd. Därför kan roxadustat tas med eller utan mat (se avsnitt 4.2).

### Distribution

Roxadustat binder starkt till humana plasmoproteiner (cirka 99 %), främst till albumin. Blod-till-plasma-förhållandet för roxadustat är 0,6. Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state är 24 liter.

### Metabolism

Baserat på *in vitro*-data är roxadustat ett substrat för CYP2C8- och UGT1A9-enzymerna, samt BCRP, OATP1B1, OAT1 och OAT3. Roxadustat är inte ett substrat för OATP1B3 eller P-gp. Roxadustat metaboliseras främst till hydroxy-roxadustat och roxadustat-O-glukuronid. Oförändrat roxadustat var den främsta cirkulerande komponenten i human plasma; ingen detekterbar metabolit i human plasma utgjorde mer än 10 % av den totala läkemedelsrelaterade exponeringen och inga humanspecifika metaboliter observerades.

### Eliminering

Den genomsnittliga effektiva halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för roxadustat är cirka 15 timmar hos patienter med kronisk njursjukdom.

Skenbar total kroppsclearance (CL/F) för roxadustat är 1,1 liter/timme hos patienter med kronisk njursjukdom som inte får dialys och 1,4 liter/timme hos patienter med kronisk njursjukdom som får dialys. Roxadustat och dess metaboliter avlägsnas inte i någon betydande utsträckning med hemodialys.

När radiomärkt roxadustat administrerades oralt till friska personer var medelvärdet för återfunnen radioaktivitet 96 % (50 % i faeces, 46 % i urin). I faeces utsöndrades 28 % av dosen som oförändrat roxadustat. Mindre än 2 % av dosen återfanns i urin som oförändrat roxadustat.

### Särskilda populationer

#### *Effekter av ålder, kön, kroppsvikt och etnicitet*

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för roxadustat observerades baserat på ålder ( $\geq 18$ ), kön, etnicitet, kroppsvikt, njurfunktion (eGFR) eller dialysstatus hos vuxna med anemi på grund av kronisk njursjukdom.

#### *Hemodialys*

I dialysberoende patienter med kronisk njursjukdom observerades inga markanta skillnader i farmakokinetiska parametervärden när roxadustat administrerades 2 timmar före eller 1 timme efter hemodialys. Dialys är en försumbar väg för total clearance av roxadustat.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter en enstaka dos av 100 mg roxadustat var genomsnittlig AUC för roxadustat 23 % högre och genomsnittlig  $C_{\max}$  var 16 % lägre hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och normal njurfunktion jämfört med personer med normal lever- och njurfunktion. Personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och normal njurfunktion visade en ökning av  $AUC_{\text{inf}}$  för obundet roxadustat (+70 %) jämfört med friska personer.

Farmakokinetiken för roxadustat har inte studerats hos personer med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

### Läkemedelsinteraktioner

Baserat på *in vitro*-data är roxadustat en hämmare av CYP2C8, BCRP, OATP1B1 och OAT3 (se avsnitt 4.5). Farmakokinetiken för rosiglitazon (ett måttligt känsligt CYP2C8-substrat) påverkades inte av samtidig administrering av roxadustat. Roxadustat kan hämma intestinallyt, men inte hepatiskt, UGT1A1 och visade ingen hämning av andra CYP-metaboliserande enzymer eller transportörer, eller induktion av CYP-enzymerna vid kliniskt relevanta koncentrationer. Det finns ingen kliniskt signifikant effekt av oralt aktivt kol eller omeprazol på farmakokinetiken för roxadustat. Klopidoogrel har ingen effekt på exponeringen för roxadustat hos patienter med kronisk njursjukdom.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### *Studier av toxicitet vid upprepad dosering*

I den 26 veckor långa intermittenta studien med upprepad dosering till Sprague-Dawley- eller Fisher-råttor resulterade roxadustat, vid cirka 4–6 gånger total AUC vid maximal rekommenderad human dos (MRHD), i histopatologiska fynd, inklusive valvulopatier i aorta- och atrioventrikulära klaffar (A-V). Dessa fynd återfanns hos överlevande djur vid tidpunkten för avlivning och hos djur som avlivats tidigt i ett döende tillstånd. Dessutom var fynden inte helt reversibla eftersom de även förekom hos djur i slutet av en 30 dagar lång återhämningsperiod.

Överdriven farmakologi som resulterat i överdriven erytropoes har observerats i toxicitetsstudier med upprepad dosering hos friska djur.

Hematologiska förändringar, till exempel minskningar av cirkulerande trombocyter samt öknings av aktiverad partiell tromboplastintid och protrombintid noterades hos råttor med cirka 2 gånger total AUC vid MRHD. Tromber observerades i benmärg (systemisk exponering för cirka 7 gånger total AUC vid MRHD hos råttor), njurar (systemisk exponering för cirka 5 till 6 gånger total AUC vid MRHD hos råttor), lungor (systemisk exponering för cirka 8 gånger och 2 gånger total AUC vid MRHD hos råttor respektive krabmakaker) och hjärta (systemisk exponering för cirka 4 till 6 gånger total AUC vid MRHD hos råttor).

#### *Säkerhet för hjärna*

Under den 26 veckor långa intermittenta studien med upprepad dosering till Sprague-Dawley-råttor gjordes ett histologiskt fynd av hjärnnekros och glios hos ett djur, vid cirka 6 gånger total AUC vid MRHD. I Fisher-råttor, som behandlades under lika lång tid, observerades nekros i hjärna/hippocampus hos totalt fyra djur vid cirka 3 till 5 gånger total AUC vid MRHD.

Inga liknande fynd gjordes hos krabmakaker som administrerades roxadustat intermitterat i 22 eller 52 veckor vid systemisk exponering på upp till cirka 2 gånger total AUC vid MRHD.

#### *Karcinogenicitet och mutagenicitet*

Roxadustat var negativt i Ames mutagenicitetstest *in vitro*, kromosomavvikelsestest *in vitro* av lymfocyter i humant perifert blod och ett mikronukleärt test *in vivo* hos möss vid 40 gånger MRHD baserat på en jämförbar humandos.

I karcinogenicitetsstudierna på mus och råttor administrerades roxadustat till djuren med den kliniska dosregimen på tre gånger per vecka. På grund av snabb clearance av roxadustat hos gnagare var den systemiska exponeringen inte kontinuerlig under doseringsperioden. Av den anledningen kan eventuella karcinogena off-target-effekter vara underskattade.

Under den 2 år långa karcinogenicitetsstudien på möss noterades signifikanta öknings av incidensen av bronkoalveolärt karcinom i låg- och högdosgrupperna (systemisk exponering cirka 1 gånger och cirka 3 gånger total AUC vid MRHD). En signifikant ökning av fibrosarkom i subcutis kunde ses hos honor i högdosgruppen (systemisk exponering cirka 3 gånger AUC vid MRHD).

Under den 2 år långa karcinogenicitetsstudien på råttor noterades en signifikant ökning av incidensen av bröstkörteladenom i medeldosgruppen (systemisk exponering mindre än 1 gånger total AUC vid MRHD). Fyndet var dock inte dosrelaterat och incidensen för denna tumörtyp var lägre vid den högsta dosnivå som testades (systemisk exponering cirka 2 gånger total AUC vid MRHD) och ansågs därför inte relaterad till den testade produkten.

Liknande fynd som från karcinogenicitetsstudierna på möss och råttor observerades inte i de kliniska studierna.

#### *Reproduktions- och utvecklingstoxicitet*

Roxadustat hade ingen effekt på fortplantningsförmåga eller fertilitet hos behandlade han- eller honrattor vid cirka 4 gånger human exponering vid MRHD. Vid NOAEL hos hanrattor minskade dock

vikten på epididymis och sädesblåsor (med vätska) utan påverkan på hanens fertilitet. NOEL för fynd relaterade till hanars reproduktionsorgan var 1,6 gånger MRHD. Hos honråttor ökade antalet icke livsdugliga embryon och postimplantationsförluster vid denna dosnivå jämfört med hos kontroldjuren.

Resultat från studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet hos råttor och kaniner visade en lägre genomsnittlig foster- eller födelsevikt samt en genomsnittlig ökning av placentavikt, kastning och dödlighet bland ungar.

Hos dräktiga Sprague-Dawley-råttor som administrerades roxadustat dagligen från implantation till slutning av hårdgommen (gestationsdag 7–17) förekom minskad fostervikt och ökade skelettförändringar vid cirka 6 gånger total AUC vid MRHD. Roxadustat hade ingen effekt på fostrets överlevnad efter implantation.

Dräktiga New Zealand-kaniner administrerades roxadustat dagligen från gestationsdag 7 till gestationsdag 19 och kejsarsnitt utfördes på gestationsdag 29. Roxadustatadministrering vid en systemisk exponeringsnivå på upp till 3 gånger total AUC vid MRHD visade inga effekter på embryo eller foster. En hona kastade dock vid cirka 1 gånger total AUC vid MRHD och 2 honor kastade vid cirka 3 gånger total AUC vid MRHD, och de kastande honorna uppvisade tunn kroppssammansättning.

I studien av perinatal/postnatal utveckling hos Sprague-Dawley-råttor administrerades dräktiga honor roxadustat dagligen från gestationsdag 7 till laktationsdag 20. Under laktationsperioden uppvisade ungar från honor som administrerats roxadustat vid cirka 2 gånger total  $C_{max}$  vid MRHD hög mortalitet under perioden före avvänjning och avlivades vid avvänjning. Ungar från honor som administrerats roxadustat vid doser som gav en systemisk exponering på cirka 3 gånger human exponering vid MRHD uppvisade en signifikant minskning i 21-dagarsöverlevnad efter födsel (laktationsindex) jämfört med ungar från kontrollkullar.

I en s.k. cross-fostering-studie observerades de mest uttalade effekterna på råttungars viabilitet hos de ungar som exponerats för roxadustat enbart postnatalt, och viabiliteten för ungar som exponerats för roxadustat före födseln var lägre än den för oexponerade ungar.

I cross-fostering-studien i vilken ungar från oexponerade råttor fostrades av honor som behandlats med roxadustat (ekvivalent humandos på ungefär 2 gånger MRHD) förekom roxadustat i ungarnas plasma vilket indikerar att läkemedlet överförs i mjölken. Roxadustat förekom i mjölk från dessa honor. Ungarna som exponerades för mjölk som innehöll roxadustat hade en lägre överlevnadsfrekvens (85,1 %) jämfört med ungar från obehandlade honor som fostrats av obehandlade honor (98,5 % överlevnadsfrekvens). Medelvikten på de överlevande ungarna som exponerats för roxadustat under laktationsperioden var också lägre än för ungarna i kontrollgruppen (ingen *in utero*-exponering – ingen exponering via mjölk).

#### *Kardiovaskulär säkerhet*

En farmakologistudie avseende kardiovaskulär säkerhet visade ökad hjärtfrekvens efter en enstaka administrering av 100 mg/kg roxadustat till apor. Ingen effekt på hERG eller EKG visades. Ytterligare farmakologiska säkerhetsstudier på råttor har visat att roxadustat minskade den totala perifera resistensen följt av en reflexökning av hjärtfrekvensen från cirka sex gånger exponeringen vid MRHD.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460 (i))

Kroskarmellosnatrium (E468)

Povidon (E1201)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)  
Talk (E553b)  
Makrogol (E1521)  
Allurarött AC aluminiumlack (E129)  
Titandioxid (E171)  
Lecitin (soja) (E322)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Perforerat endosblister av PVC/aluminium i kartonger.  
Förpackningsstorlekar: 12 x 1 och 36 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 augusti 2021



## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

06/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>