

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭВРЕНЗО

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-007968

Торговое наименование лекарственного препарата: Эврензо

Международное непатентованное наименование (МНН): роксадустат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка содержит:

Компоненты	20 мг	50 мг	70 мг	100 мг	150 мг
	Количество, мг				
Действующее вещество:					
Роксадустат	20,0	50,0	70,0	100,0	150,0
Вспомогательные вещества:					
Лактозы моногидрат	42,6	106,5	149,1	213,0	319,5
Целлюлоза микрокристаллическая	9,12	22,8	31,92	45,6	68,4
Повидон К30	3,6	9,0	12,6	18,0	27,0
Кроскармеллоза натрия	4,0	10,0	14,0	20,0	30,0
Магния стеарат	0,68	1,7	2,38	3,4	5,1
Пленочная оболочка:					
Опадрай II 85G150004 красный, состоящий из:	6,0	11,0	13,3	18,0	24,0
Поливиниловый спирт	2,64	4,84	5,85	7,92	10,56
Тальк	1,20	2,20	2,66	3,60	4,80
Макрогол 3350	0,74	1,36	1,64	2,22	2,96
Алюминиевый лак красный очаровательный АС 38–42 % Е129	0,58	1,07	1,30	1,75	2,34

Алюминиевый лак	0,34	0,63	0,76	1,03	1,38
красный очаровательный АС 15–17 % E129					
Титана диоксид	0,28	0,51	0,62	0,84	1,12
Лецитин E322	0,21	0,39	0,47	0,63	0,84

Описание

- 20 мг: овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «20»;
- 50 мг: овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «50»;
- 70 мг: круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «70»;
- 100 мг: овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «100»;
- 150 мг: таблетки миндалевидной формы, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «150».

Фармакотерапевтическая группа: антианемические препараты; другие антианемические препараты

Код АТХ: B03XA05.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Роксадустат представляет собой фактор, индуцируемый гипоксией, ингибитор пролилгидроксилазы (HIF-PH). Активность ферментов HIF-PH контролирует внутриклеточные уровни содержания HIF, фактора транскрипции, который регулирует экспрессию генов, участвующих в эритропоэзе. Активация механизма HIF важна для адаптивного ответа на гипоксию в виде увеличения производства эритроцитов.

За счет обратимого ингибирования HIF-PH роксадустат активирует скоординированную реакцию усиления эритропоэза, которая включает повышение уровня эндогенного эритропоэтина (ЭПО) в плазме, увеличение активности белков-переносчиков железа и снижение уровня гепсидина (белка-регулятора концентрации железа, уровень которого повышается при воспалении во время ХБП). Это приводит к повышению биодоступности железа, увеличению выработки гемоглобина и увеличению количества эритроцитов.

Фармакодинамика

Влияние на интервал QTc и частоту сердечных сокращений

В исследовании с акцентом на оценку интервала QT (TQT) у здоровых добровольцев, принимавших роксадустат в разовой терапевтической дозе 2,75 мг/кг и разовой дозе, превышающей терапевтическую, 5 мг/кг (до 510 мг), не было показано удлинения интервала QTc. В том же исследовании с акцентом на оценку интервала QT было продемонстрировано увеличение частоты сердечных сокращений с коррекцией относительно плацебо до 9–10 ударов в минуту через 8–12 часов после приема препарата в дозе 2,75 мг/кг и до 15–18 ударов в минуту через 6–12 часов после введения препарата в дозе 5 мг/кг.

Фармакокинетика

Содержание вещества в плазме крови, представленное как площадь под кривой зависимости концентрации роксадустата в плазме от времени (AUC), и максимальная концентрация в плазме (C_{max}) пропорциональны дозе в пределах рекомендованного диапазона терапевтических доз. При режиме дозирования три раза в неделю стабильные концентрации роксадустата в плазме достигаются в течение одной недели (3 приема) с минимальным накоплением. Фармакокинетика роксадустата не меняется со временем.

Всасывание

Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) обычно достигается через 2 часа после приема препарата натошак.

Прием роксадустата с пищей приводит к снижению C_{max} на 25 %, но значение AUC не изменяется по сравнению с приемом препарата натошак. Таким образом, роксадустат можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

Роксадустат в значительной степени связывается с белками плазмы крови человека (приблизительно 99 %), преимущественно с альбумином. Соотношение содержания роксадустата в цельной крови и плазме составляет 0,6. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии равен 24 л.

Выведение

Средний эффективный период полувыведения ($t_{1/2}$) роксадустата у пациентов с ХБП составляет примерно 15 часов.

Кажущийся общий клиренс (CL/F) роксадустата составляет 1,1 л/ч у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, и 1,4 л/ч у пациентов с ХБП на диализе. При гемодиализе выводится незначительное количество роксадустата и его метаболитов.

Выделение

После приема внутрь радиоактивно меченного роксадустата здоровыми добровольцами средняя степень извлечения радиоактивности составляла 96 % (50 % с фекалиями, 46 % с мочой). С фекалиями выводилось 28 % дозы в виде неизмененного роксадустата. В виде неизмененного роксадустата с мочой выводилось менее 2 % дозы.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Влияние возраста, пола, массы тела и расы

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике роксадустата в зависимости от возраста, пола, расы, массы тела, функции почек (рСКФ) или статуса диализа у пациентов с анемией при ХБП.

Гемодиализ

У пациентов с ХБП, которым требуется диализ, не наблюдалось заметных различий в значениях фармакокинетических параметров при введении роксадустата за 2 часа до или через 1 час после гемодиализа. Диализ составляет незначительную часть общего клиренса роксадустата.

Пациенты с нарушением функции печени

После однократного приема роксадустата в дозе 100 мг средняя AUC роксадустата была на 23 % выше, а средняя C_{max} была на 16 % ниже у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлда-Пью) и нормальной функцией почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени и почек. У пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлда-Пью) и нормальной функцией почек было показано увеличение AUC_{inf} несвязанного роксадустата (+70 %) по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) фармакокинетика роксадустата не изучалась.

Лекарственные взаимодействия

На основании данных *in vitro*, роксадустат является ингибитором CYP2C8, BPRМЖ, OATP1B1 и OAT3 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение роксадустата не оказывало влияния на фармакокинетику росиглитазона (умеренно чувствительный субстрат CYP2C8). Роксадустат может быть ингибитором UGT1A1 в кишечнике, но не в печени, и он не демонстрировал ингибирования активности других ферментов метаболизма CYP или транспортеров либо индуцирования ферментов CYP в клинически значимых концентрациях. Клинически значимый эффект принимаемого внутрь адсорбирующего активированного угля или

омепразола на фармакокинетику роксадустата отсутствует. Клопидогрел не влияет на экспозицию роксадустата у пациентов с ХБП.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эврензо показан для лечения анемии у взрослых пациентов с хронической болезнью почек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Роксадустат противопоказан пациентам:

- С гиперчувствительностью к действующему веществу, лактозы моногидрату, соевому лецитину, красителю красному очаровательному АС в виде алюминиевого лака или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»).
- В период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- При беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Детский возраст до 18 лет.
- С тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) (см. раздел «Особые указания»).

С осторожностью

- Тромбоз сосудистого доступа (VAT).
- Судороги.
- Серьезные инфекции, признаки и симптомы которых могут включать повышение температуры тела, потливость или озноб, боль в горле, насморк, одышку, слабость, спутанность сознания, кашель, рвоту, диарею или боль в животе, чувство жжения при мочеиспускании, покраснение или болезненность кожи либо язвы на теле.
- Тромбоз глубоких вен (ТГВ).
- Сопутствующее применение сильных ингибиторов (например, гемфиброзила) или индукторов (например, рифампицина) CYP2C8 или ингибиторов (например, пробенецида) UGT1A9 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Совместное применение с фосфатсвязывающими средствами и другими препаратами, содержащими поливалентные катионы (например, севеламера

карбонат или кальция ацетат) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Способ применения и дозы»).

- Совместное применение с субстратами OATP1B1 или BPRMЖ (например, симвастатином, розувастатином или аторвастатином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (см. разделы «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).
- Пациентам с редкими наследственными состояниями, сопровождающимися непереносимостью галактозы, полной недостаточностью лактазы и нарушением поглощения глюкозы-галактозы, так как препарат содержит моногидрат лактозы.
- Препарат Эврензо содержит краситель красный очаровательный АС в виде алюминиевого лака, который может вызывать аллергические реакции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Роксадустат противопоказан женщинам, планирующим беременность, во время беременности или при диагностировании анемии, связанной с ХБП, во время беременности. Если беременность наступает во время применения роксадустата, лечение следует прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

В ходе исследований на животных было установлено, что прием роксадустата может нанести потенциальный вред плоду. В настоящее время отсутствуют данные о применении у человека, позволяющие установить наличие или отсутствие риска, связанного с приемом роксадустата во время беременности.

Грудное вскармливание

В период грудного вскармливания применение препарата Эврензо противопоказано. Роксадустат выделяется с молоком животных, и у детенышей обработанных самок крыс наблюдались снижение увеличения массы тела и летальные случаи. Неизвестно, выделяется ли роксадустат с грудным молоком человека.

По причине возможности нежелательных реакций роксадустата у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщины не должны кормить грудью во время лечения роксадустатом.

Фертильность

В исследованиях на животных не было выявлено влияния роксадустата на способность к зачатию самцов и самок. При дозе, токсичной для материнского организма, наблюдалась повышенная гибель эмбрионов. Следует рекомендовать женщинам репродуктивного возраста использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение как минимум одной недели после последнего приема роксадустата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение препаратом Эврензо должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения анемии. Перед началом лечения препаратом Эврензо и при принятии решения о повышении дозы необходимо провести оценку всех иных причин анемии.

Симптомы и последствия анемии могут различаться в зависимости от возраста, пола и общего бремени заболевания; необходимо проводить индивидуальную врачебную оценку клинического течения болезни и состояния пациента. В дополнение к наличию симптомов анемии, такие критерии, как скорость падения уровня гемоглобина (Hb), предыдущий ответ на лечение препаратами железа, а также риск необходимости переливания эритроцитов (RBC) должны иметь значение при проведении индивидуальной оценки клинического течения болезни и состояния пациента.

Способ применения

Таблетки Эврензо принимают внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки нужно проглатывать целиком, не разжевывая, не разламывая и не измельчая, так как отсутствуют клинические данные относительно таких условий приема, а также с целью защиты чувствительного к свету ядра таблетки от фотодегградации.

Таблетки следует принимать как минимум через 1 час после приема фосфатсвязывающих веществ (за исключением лантана) или других (лекарственных) препаратов, содержащих поливалентные катионы, такие как кальций, железо, магний или алюминий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Дозы

Соответствующую дозу препарата Эврензо следует принимать внутрь три раза в неделю, но не два дня подряд.

Дозу препарата Эврензо следует подбирать индивидуально для достижения и поддержания целевого уровня гемоглобина от 10 до 12 г/дл, как описано ниже.

Лечение роксадустатом не следует продолжать после 24 недель терапии, если не достигнуто клинически значимое повышение уровня гемоглобина (Hb). Перед

возобновлением применения препарата Эврензо следует искать альтернативные причины недостаточного ответа и проводить их лечение.

Стартовая доза при начале лечения

Перед началом лечения препаратом Эврензо необходимо обеспечить достаточное депонирование железа.

Применение у пациентов, которые в настоящее время не получают лечение эритропоэз-стимулирующими препаратами

Для пациентов, не получавших ранее ЭСП, начинающих лечение анемии, рекомендованная начальная доза роксадустата составляет 70 мг три раза в неделю для пациентов с массой тела менее 100 кг и 100 мг три раза в неделю для пациентов с массой тела 100 кг и более.

Применение у пациентов, которые переходят с терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами (ЭСП)

Пациенты, получающие в настоящее время лечение ЭСП, могут быть переведены на роксадустат, однако вопрос о переводе пациентов, находящихся на диализе и имеющих стабильное состояние по остальным показателям на фоне лечения ЭСП, должен рассматриваться только при наличии веских клинических причин (см. раздел «Особые указания»).

Перевод пациентов, не находящихся на диализе и имеющих стабильное состояние по остальным показателям на фоне лечения ЭСП, не изучался. Решение о лечении этих пациентов роксадустатом должно быть основано на оценке соотношения пользы/риска для каждого конкретного пациента.

Для пациентов, которые переходят с терапии анемии при помощи ЭСП на применение роксадустата, рекомендованная стартовая доза роксадустата должна быть основана на средней назначенной дозе ЭСП за 4 недели до перехода (см. таблицу 1).

Первая доза роксадустата должна заменить следующую запланированную дозу используемого ЭСП.

Таблица 1: Пациентам, которые переходят с терапии ЭСП, стартовые дозы роксадустата следует принимать три раза в неделю

Внутривенное или подкожное введение дарбэпоэтина альфа (микрограмм/неделя)	Внутривенное или подкожное введение эпоэтина	Внутривенное или подкожное введение метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (микрограмм/месяц)	Доза роксадустата (миллиграмм 3 раза в неделю)
--	--	---	--

	(МЕ/неделя)		
Менее чем 25	Менее чем 5 000	Менее чем 80	70
От 25 до менее чем 40	От 5 000 до 8 000	От 80 до 120 включительно	100
От 40 до 80 включительно	Более 8 000 и до 16 000 включительно	Более 120 до 200 включительно	150
Более 80	Более 16 000	Более 200	200

Коррекция дозы и мониторинг уровня гемоглобина

Индивидуальная поддерживающая доза составляет от 20 мг до 400 мг три раза в неделю (см. раздел «Максимальная рекомендованная доза»). Уровень гемоглобина следует контролировать каждые две недели до достижения и стабилизации желаемого уровня гемоглобина 10–12 г/дл, а затем каждые 4 недели или по клиническим показаниям.

Стартовую дозу роксадустата можно увеличивать или уменьшать поэтапно через 4 недели после начала лечения и каждые 4 недели в дальнейшем, кроме ситуаций, когда уровень гемоглобина повышается более чем на 2 г/дл, в этом случае дозу следует немедленно снизить на одну ступень. При коррекции дозы роксадустата следует учитывать текущий уровень гемоглобина и последнюю скорость изменения уровня гемоглобина за последние 4 недели, а также выполнять этапы коррекции дозы в соответствии с алгоритмом, описанным в таблице 2.

Поэтапное увеличение или уменьшение дозы следует проводить в соответствии с последовательностью доступных дозировок:

20 мг-40 мг-50 мг-70 мг-100 мг-150 мг-200 мг-250 мг-300 мг (400 мг только для пациентов на диализе).

Изменение уровня гемоглобина за последние 4 недели*	Текущий уровень гемоглобина (Hb) (г/дл):			
	Ниже 10,5	10,5–11,9	12,0–12,9	13,0 или выше
Изменение значения более +1,0 г/дл	Без изменений	Уменьшить дозу на один шаг	Уменьшить дозу на один шаг	Приостановить введение препарата, контролировать уровень Hb
Изменение значения от -1,0 до +1,0 г/дл	Увеличить дозу на один шаг	Без изменений	Уменьшить дозу на один шаг	и возобновить введение, когда

Изменение значения менее чем -1,0 г/дл	Увеличить дозу на один шаг	Увеличить дозу на один шаг	Без изменений	Без изменений (Входящий уровень НЬ не станет менее 12,0 г/дл, при дозе, уменьшенной на два шага)
Дозу роксадустата не следует корректировать чаще чем один раз в 4 недели, за исключением случаев повышения уровня гемоглобина (НЬ) более чем на 2 г/дл в любое время в течение 4-недельного периода, в этом случае дозу следует снизить на 1 шаг немедленно.				

Таблица 2: Правила коррекции дозы

* Изменение уровня НЬ за предыдущие 4 недели = (текущее значение НЬ) – (предыдущее значение НЬ, полученное 4 недели назад).

Если пациенту, уже принимающему самую низкую дозу (20 мг три раза в неделю), требуется дополнительное снижение дозы, не следует снижать дозу 20 мг, разламывая таблетку, а следует уменьшить частоту приема до двух раз в неделю. Если необходимо дальнейшее снижение дозы, частоту приема можно снизить до одного раза в неделю.

Поддерживающая доза:

После стабилизации целевого уровня гемоглобина от 10 до 12 г/дл уровень гемоглобина следует продолжать регулярно контролировать и соблюдать правила коррекции дозы (см. таблицу 2).

Пациенты, начинающие диализ в период получения лечения роксадустатом

Нет особой необходимости в коррекции дозы для пациентов с ХБП, которые начинают диализ в период получения лечения роксадустатом. Необходимо следовать обычным правилам коррекции дозы (см. таблицу 2).

Одновременное применение роксадустата с индукторами или ингибиторами:

При начале или прекращении сопутствующего лечения сильными ингибиторами (например, гемфиброзилом) или индукторами CYP2C8 (например, рифампицином) или ингибиторами UGT1A9 (например, пробенецидом): следует регулярно контролировать уровень гемоглобина и соблюдать правила коррекции дозы (см. таблицу 2; см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Максимальная рекомендованная доза

Пациенты, не находящиеся на диализе: не следует превышать дозу роксадустата 3 мг/кг массы тела или 300 мг три раза в неделю, в зависимости от того, что меньше.

Пациенты, находящиеся на диализе: не следует превышать дозу роксадустата 3 мг/кг массы тела или 400 мг три раза в неделю, в зависимости от того, что меньше.

В случае пропуска дозы

Если доза препарата Эврензо пропущена и до следующей запланированной дозы осталось более 1 дня, пропущенную дозу необходимо принять как можно скорее. Если до

следующей запланированной дозы препарата Эврензо остается один день или меньше, пропущенную дозу необходимо пропустить, а следующую дозу препарата Эврензо необходимо принять в следующий запланированный день. В каждом случае после этого следует возобновить обычный режим дозирования.

Особые категории пациентов

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность применения роксадустата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Соответствующие данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции стартовой дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлда-Пью) коррекция стартовой дозы не требуется.

Эврензо не рекомендован к применению у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Рекомендуется с осторожностью назначать роксадустат пациентам с умеренным нарушением функции печени. Начиная лечение пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлда-Пью), стартовую дозу следует сократить наполовину либо до уровня, ближайшего к половине начальной дозы (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Особые указания»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткий обзор профиля безопасности

Безопасность препарата Эврензо оценивали у 3 542 пациентов, которым не требовался гемодиализ (NDD), и у 3 353 нуждавшихся в проведении гемодиализа (DD) пациентов с анемией и ХБП, получивших минимум одну дозу роксадустата.

Наиболее частыми ($\geq 10\%$) нежелательными реакциями, связанными с роксадустатом, являются гипертензия (13,9 %), тромбоз сосудистого доступа (12,8 %), диарея (11,8 %), периферические отеки (11,7 %), гиперкалиемия (10,9 %) и тошнота (10,2 %).

Наиболее частыми ($\geq 1\%$) серьезными нежелательными реакциями, связанными с применением роксадустата, были сепсис (3,4 %), гиперкалиемия (2,5 %), артериальная гипертензия (1,4 %) и тромбоз глубоких вен (1,2 %).

Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и (или) в рамках опыта пострегистрационного применения, перечислены в таблице 3 в соответствии с системно-органными классами MedDRA и по категориям частоты. Категории частоты определялись согласно следующим условным обозначениям: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 3:

Системно-органный класс (MedDRA)	Категория частоты	Нежелательная лекарственная реакция
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Сепсис
Эндокринные нарушения	Неизвестно	Вторичный гипотиреоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Гиперкалиемиия
Психиатрические нарушения	Часто	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Судороги, головная боль
Нарушения со стороны сосудистой системы	Очень часто	Гипертензия, тромбоз сосудистого доступа (VAT) ¹
	Часто	Тромбоз глубоких вен (ТГВ)
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто	Тошнота, диарея
	Часто	Запор, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Неизвестно	Генерализованный эксфолиативный дерматит (DEG)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Гипербилирубинемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Эмболия легочной артерии
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Периферический отек
Лабораторные и инструментальные данные	Неизвестно	Снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови
¹ нежелательная реакция связана с пациентами с ХБП, находившимися на гемодиализе во время применения роксадустата.		

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромботические сосудистые события

У пациентов с ХБП, не находящихся на гемодиализе, явления ТГВ отмечались нечасто и наблюдались у 1,0 % пациентов (0,6 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата и у 0,2 % (0,2 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе плацебо. У пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, явления ТГВ наблюдались у 1,3 % пациентов (0,8 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата и у 0,3 % (0,1 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе ЭСП (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с ХБП, не находящихся на гемодиализе, явления эмболии легочной артерии отмечались у 0,4 % пациентов (0,2 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 0,2 % (0,1 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе плацебо. У пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, явления эмболии легочной артерии отмечались у 0,6 % пациентов (0,3 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 0,5 % (0,3 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе ЭСП (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов на диализе тромбоз сосудистого доступа наблюдался у 12,8 % (7,6 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет экспозиции) в группе роксадустата по сравнению с 10,2 % (5,4 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет экспозиции) в группе ЭСП (см. раздел «Особые указания»).

Судороги

У пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, судороги возникли у 1,1 % (0,6 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет экспозиции) в группе роксадустата по сравнению с 0,2 % (0,2 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет экспозиции) в группе плацебо (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с ХБП на диализе судороги возникли у 2,0 % (1,2 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет экспозиции) в группе роксадустата по сравнению с 1,6 % (0,8 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет экспозиции) в группе ЭСП (см. раздел «Особые указания»).

Сепсис

У пациентов с ХБП, не находящихся на гемодиализе, сепсис отмечался в 2,1 % случаев (1,3 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 0,4 % случаев (0,3 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в

группе плацебо. У пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, сецеис отмечался в 3,4 % случаев (2,0 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 3,4 % случаев (1,8 пациента с событиями на 100 пациенто-лет применения) в группе ЭСП (см. раздел «Особые указания»).

Кожные реакции

В период пострегистрационного наблюдения были получены сообщения о развитии генерализованного эксфолиативного дерматита, относящегося к тяжелым кожным нежелательным реакциям (SCAR), связанного с применением роксадустата (частота неизвестна).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Однократное применение роксадустата в дозе выше терапевтической 5 мг/кг (до 510 мг) у здоровых добровольцев было связано с преходящим увеличением частоты сердечных сокращений, увеличением частоты возникновения слабых и умеренных скелетно-мышечных болей, головных болей, синусовой тахикардии и, реже, низкого артериального давления, все эти явления были несерьезными.

Лечение

Передозировка роксадустата может привести к повышению уровня гемоглобина выше желаемого (10–12 г/дл), которое следует контролировать путем отмены или уменьшения дозы роксадустата (см. раздел «Способ применения и дозы»), а также тщательного мониторинга и лечения в соответствии с клиническими показаниями. Роксадустат и его метаболиты не выводятся при гемодиализе в существенной степени.

Неправильное использование

Неправильное использование у здоровых людей может привести к чрезмерному увеличению объема гематокрита. Это может быть связано с опасными для жизни осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Влияние других лекарственных препаратов на роксадустат

Фосфатсвязывающие и другие препараты, содержащие многовалентные катионы

Совместное применение роксадустата с фосфатсвязывающими веществами севеламером карбонатом или кальция ацетатом у здоровых добровольцев снижает AUC роксадустата на 67 % и 46 % и C_{max} на 66 % и 52 % соответственно. Роксадустат может образовывать

хелатные соединения с многовалентными катионами, имеющимися в таких соединениях, как фосфатсвязывающие вещества или другие препараты, содержащие кальций, железо, магний или алюминий. Применение фосфатсвязывающих средств с разнесением по времени (с интервалом не менее 1 часа) не имело клинически значимого эффекта на экспозицию роксадустата у пациентов с ХБП. Роксадустат следует принимать не менее чем через 1 час после приема фосфатсвязывающих препаратов либо других лекарственных средств или добавок, содержащих многовалентные катионы (см. раздел «Способ применения и дозы»). Это ограничение не распространяется на карбонат лантана, так как совместный прием роксадустата с карбонатом лантана не приводил к клинически значимому изменению экспозиции роксадустата в плазме крови.

Модификаторы активности CYP2C8 или UGT1A9

Роксадустат является субстратом CYP2C8 и UGT1A9. Одновременное применение гемфиброзила (ингибитора CYP2C8 и OATP1B1) или пробенецида (ингибитора UGT и OAT1/OAT3) у здоровых добровольцев увеличивало AUC роксадустата в 2,3 раза и C_{max} в 1,4 раза. Следует контролировать уровень гемоглобина при начале или прекращении сопутствующего лечения гемфибрилом, пробенецидом или другими сильными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или другими сильными ингибиторами UGT1A9. Дозу роксадустата подбирают, следуя правилам коррекции дозы (см. таблицу 2), на основании данных мониторинга уровня гемоглобина.

Влияние роксадустата на другие лекарственные препараты

Субстраты OATP1B1 и БРРМЖ

Роксадустат является ингибитором белка резистентности рака молочной железы (БРРМЖ) и белка-транспортера органических анионов (OATP1B1). Эти транспортеры играют важную роль в захвате и выведении статинов клетками печени и кишечника. Совместное применение роксадустата в дозе 200 мг с симвастатином у здоровых добровольцев увеличивало AUC и C_{max} симвастатина в 1,8 и 1,9 раза соответственно и AUC и C_{max} симвастатиновой кислоты (активного метаболита симвастатина) в 1,9 и 2,8 раза соответственно. Концентрации симвастатина и симвастатиновой кислоты также увеличивались, если симвастатин вводили за 2 часа до или через 4 или 10 часов после приема роксадустата. Совместное применение роксадустата в дозе 200 мг с розувастатином увеличивало AUC и C_{max} розувастатина в 2,9 и 4,5 раза соответственно. Совместное применение роксадустата в дозе 200 мг с аторвастатином увеличивало AUC и C_{max} аторвастатина в 2,0 и 1,3 раза соответственно.

Ожидаются также взаимодействия с другими статинами. При одновременном применении с роксадустатом следует учитывать это взаимодействие, отслеживать нежелательные

реакции, связанные со статинами, и учитывать необходимость снижения дозы статинов.

Следует обратиться к инструкции по применению статинов при выборе подходящей дозы статинов для каждого пациента.

Применение роксадустата может привести к увеличению экспозиции в плазме других лекарственных средств, которые являются субстратами BPRMЖ или OATP1B1. Следует контролировать возможные нежелательные реакции на одновременно принимаемые препараты и соответственно корректировать дозу.

Роксадустат и ЭСП

Роксадустат не рекомендуется принимать одновременно с ЭСП, так как применение этой комбинации не изучали.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Риск сердечно-сосудистых явлений и смерти

В целом, согласно оценкам, риск сердечно-сосудистых явлений и смерти в ходе лечения роксадустатом сопоставим с риском этих явлений при применении ЭСП (исходя из результатов прямых сравнений обоих методов лечения. Поскольку у не находящихся на гемодиализе пациентов с анемией, связанной с ХБП, нельзя оценить риск с достаточной уверенностью по сравнению с плацебо, решение по лечению этих пациентов роксадустатом должно быть основано на результатах схожих оценок, проводимых перед началом применения ЭСП. Кроме того, было выявлено несколько сопутствующих факторов, способствующих этому риску, включая отсутствие ответа на лечение, перевод стабильных получающих лечение ЭСП пациентов, находящихся на диализе, на прием других препаратов (см. раздел «Способ применения и дозы»). В случае отсутствия ответа терапию роксадустатом не следует продолжать свыше 24 недель после начала лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»). Переход находящихся на диализе пациентов, стабильных на ЭСП, следует рассматривать только в том случае, если есть значимые клинические причины (см. раздел «Способ применения и дозы»). У стабильных на ЭСП не находящихся на диализе пациентов с анемией, связанной с ХБП, оценка риска затруднена, поскольку исследований с участием таких пациентов не проводили. Решение по началу терапии этих пациентов роксадустатом должно быть основано на оценке соотношения пользы и риска у каждого отдельного пациента.

Тромботические сосудистые события

Отмеченный риск тромботических сосудистых событий (ТСС) следует тщательно взвешивать по сравнению с пользой от применения роксадустата, особенно у пациентов, у которых ранее были отмечены факторы риска ТСС, включая ожирение и наличие в

анамнезе ТСС (например, тромбоза глубоких вен [ТГВ], а также тромбоза легочной артерии [ТЭЛА]). Среди участников клинических исследований тромбоз глубоких вен отмечали часто, а тромбоз легочной артерии нечасто. Большинство случаев ТГВ и ТЭЛА были серьезными.

Тромбоз сосудистого доступа (ТСД) регистрировали очень часто у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе в клинических исследованиях (см. раздел «Побочное действие»).

Среди пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, частота ТСД у участников, получавших роксадустат, была выше в первые 12 недель после начала применения роксадустата при уровне гемоглобина более 12 г/дл при повышении уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл в течение 4 недель. Для того чтобы избежать повышения уровня гемоглобина более 12 г/дл и повышения уровня гемоглобина более 2 г/дл в течение 4 недель, рекомендован тщательный контроль уровня гемоглобина и коррекция дозы препарата с применением правил коррекции дозы (см. таблицу 2).

Пациентов с признаками и симптомами ТСС следует незамедлительно надлежащим образом обследовать и лечить в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи. Решение по прерыванию или досрочному прекращению терапии этих пациентов должно быть основано на оценке соотношения пользы и риска у каждого отдельного пациента.

Судороги

Сообщалось, что судороги были частым явлением у пациентов в клинических исследованиях, получавших роксадустат (см. раздел «Побочное действие»). Следует с осторожностью применять роксадустат у пациентов с наличием в анамнезе судорог (конвульсий или припадков), эпилепсии или патологий, связанных с предрасположенностью к судорожной активности, например инфекций центральной нервной системы (ЦНС). Решение по прерыванию или досрочному прекращению терапии этих пациентов должно быть основано на оценке соотношения пользы и риска у каждого отдельного пациента. При возникновении судорог пациенты должны сразу же обратиться к врачу. Возможные признаки, предупреждающие о вероятности возникновения судорог, включают головную боль, раздражительность, страх, спутанность сознания или необычные ощущения.

Серьезные инфекции

Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония и инфекции мочевыводящих путей. Пациентов с признаками и симптомами инфекций следует надлежащим образом обследовать и лечить в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи.

Сепсис

Сепсис являлся наиболее часто регистрируемой серьезной инфекцией, в том числе выступавшей причиной летальных исходов. Пациентов с признаками и симптомами сепсиса (т. е. инфекции, распространяющейся по организму и сопровождающейся низким артериальным давлением и потенциальной органной недостаточностью) следует надлежащим образом обследовать и лечить в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи.

Недостаточный ответ на терапию

При недостаточном ответе на терапию роксадустатом следует незамедлительно провести поиск причинных факторов. Следует откорректировать дефицит нутриентов. Интеркуррентные инфекции, скрытая потеря крови, гемолиз, тяжелая алюминиевая токсичность, гематологические заболевания или фиброз костного мозга могут поставить под угрозу ответ со стороны эритропоэза. В качестве части обследования следует рассматривать оценку количества ретикулоцитов. Если типичные причины отсутствия ответа исключены, а у пациента имеет место ретикулоцитопения, следует рассмотреть вопрос проведения анализов костного мозга.

При отсутствии устранимых причин недостаточного ответа на терапию применение препарата Эврензо не следует продолжать свыше 24 недель.

Вторичный гипотиреоз

При использовании препарата Эврензо сообщалось о случаях вторичного гипотиреоза (см. раздел «Побочное действие»). Данные реакции были обратимыми при отмене препарата Эврензо. С учетом клинических показаний рекомендуется проводить мониторинг функции щитовидной железы.

Нарушение функции печени

При применении роксадустата у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) следует соблюдать осторожность. Препарат Эврензо не рекомендован к применению у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).

Применение во время беременности и необходимость контрацепции

Роксадустат противопоказан женщинам, планирующим беременность, во время беременности или при диагностировании анемии, связанной с ХБП, во время беременности. В таких случаях необходимо начинать альтернативную терапию, если это целесообразно. Если беременность наступает во время приема роксадустата, лечение следует прекратить и, при необходимости, начать альтернативное лечение. Женщины с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные средства контрацепции во время лечения и в течение как минимум одной недели после последней дозы Эврензо (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Неправильное применение

Неправильное применение может привести к чрезмерному повышению гематокрита. Это может быть связано с опасными для жизни осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Вспомогательные вещества

Препарат Эврензо содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными состояниями, сопровождающимися непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы и нарушением всасывания глюкозы-галактозы, применение данного лекарственного препарата противопоказано.

Препарат Эврензо содержит краситель красный очаровательный АС в виде алюминиевого лака, который может вызывать аллергические реакции.

Эврензо содержит следы соевого лецитина. Пациентам, страдающим аллергией на арахис или сою, нельзя принимать этот лекарственный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Эврензо оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось о возникновении судорог во время лечения препаратом Эврензо (см. раздел «Особые указания»), поэтому следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или использовании механизмов.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг или 150 мг.

По 12 таблеток в блистере из пленки ПВХ/алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Астеллас Фарма Юроп Б.В.

Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды

Производитель

Каталент Фарма Солюшнс ЛЛС

1100 Энтерпрайз Драйв

Уинчестер, штат Кентукки 40391

Соединенные Штаты Америки

Упаковщик (первичная и вторичная упаковка) и выпускающий контроль качества

Астеллас Фарма Юроп Б.В.

Хогемаат 2, 7942 JG Меппель, Нидерланды

Претензии потребителей принимаются Представительством Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды, в г. Москва по адресу:

109147, Россия, г. Москва, ул. Марксистская, 16,

Тел.: +7 (495) 737-07-55

Факс: +7 (495) 737-07-67

Старший менеджер по регистрации



Григорьева А. М.