

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эврензо, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.  
Эврензо, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.  
Эврензо, 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.  
Эврензо, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.  
Эврензо, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: роксадустат.

Эврензо, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг роксадустата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, лецитин (см. раздел 4.4.).

Эврензо, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг роксадустата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, лецитин (см. раздел 4.4.).

Эврензо, 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 70 мг роксадустата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, лецитин (см. раздел 4.4.).

Эврензо, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг роксадустата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, лецитин (см. раздел 4.4.).

Эврензо, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг роксадустата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, лецитин (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эврензо, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «20».

Эврензо, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «50».

Эврензо, 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «70».

Эврензо, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «100».

Эврензо, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки миндалевидной формы, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «150».

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1. Показания к применению**

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

### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

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 гемоглобина, предыдущий ответ на лечение препаратами железа, а также риск необходимости переливания эритроцитов должны иметь значение при проведении индивидуальной оценки клинического течения болезни и состояния пациента.

#### Режим дозирования

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

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

#### *Стартовая доза при начале лечения*

Перед началом лечения препаратом необходимо обеспечить достаточное депонирование железа.

*Применение у пациентов, которые в настоящее время не получают лечение эритропоэз-стимулирующими препаратами (ЭСП)*

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. разделы 4.4. и 5.1.).

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 «польза – риск» для каждого конкретного пациента.

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*

| <b>Внутривенное или подкожное введение дарбэпоэтина альфа (микрограмм/неделя)</b> | <b>Внутривенное или подкожное введение эпоэтина (МЕ/неделя)</b> | <b>Внутривенное или подкожное введение метоксиполиэтилен гликоль-эпоэтина бета (микрограмм/месяц)</b> | <b>Доза роксадустата (миллиграмм 3 раза в неделю)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 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 и до 200 включительно                                                                       | 150                                                   |
| Более 80                                                                          | Более 16 000                                                    | Более 200                                                                                             | 200                                                   |

ЭСП: эритропоэз-стимулирующий препарат

#### *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»). Гемоглобин 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 гемоглобин повышается более чем на 2 г/дл, в этом случае дозу следует немедленно снизить на одну ступень. При коррекции дозы роксадустата следует учитывать текущий гемоглобин и последнюю скорость изменения 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 с хронической болезнью почек (ХБП) на диализе).

*Таблица 2. Правила коррекции дозы*

| Изменение гемоглобина за последние 4 недели <sup>1</sup> | Текущий гемоглобин (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 гемоглобин и возобновить введение, когда гемоглобин станет менее 12,0 г/дл, при дозе, уменьшенной на два шага |
| Изменение значения от -1,0 до +1,0 г/дл                  | Увеличить дозу на один шаг | Без изменений              | Уменьшить дозу на один шаг |                                                                                                                                                                |
| Изменение значения менее чем -1,0 г/дл                   | Увеличить дозу на один шаг | Увеличить дозу на один шаг | Без изменений              |                                                                                                                                                                |

Дозу роксадустата не следует корректировать чаще чем один раз в 4 недели, за исключением случаев повышения гемоглобина более чем на 2 г/дл в любое время в течение 4-недельного периода, в этом случае дозу следует снизить на 1 шаг немедленно.

<sup>1</sup> Изменение гемоглобина за предыдущие 4 недели = (текущее значение гемоглобина) – (предыдущее значение гемоглобина, 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 значения гемоглобина от 10 до 12 г/дл следует продолжать регулярно контролировать гемоглобин 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 мощными ингибиторами (например, гемфиброзилом) или индукторами CYP2C8 (например, рифампицином) или ингибиторами UGT1A9 (например, пробенецидом): следует регулярно контролировать гемоглобин и соблюдать правила коррекции дозы (см. таблицу 2; см. также разделы 4.5. и 5.2.).

#### *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 пропущена и до следующей запланированной дозы осталось более 1 дня, пропущенную дозу необходимо принять как можно скорее. Если до следующей запланированной дозы препарата остается один день или меньше, пропущенную дозу необходимо пропустить, а следующую дозу препарата необходимо принять в следующий запланированный день. В каждом случае после этого следует возобновить обычный режим дозирования.

#### Особые группы пациентов

##### *Лица пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста коррекция стартовой дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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

Рекомендуется с осторожностью назначать роксадустат пациентам с умеренным нарушением функции печени. Начиная лечение пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлда-Пью), стартовую дозу следует сократить наполовину либо до уровня, ближайшего к половине начальной дозы (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Эврензо противопоказан к применению у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) (см. разделы 4.4. и 5.2.).

##### Дети

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

#### 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 фотодеградаци.

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. разделы 4.5. и 5.2.).

#### **4.3. Противопоказания**

Эврензо противопоказан в следующих случаях:

- Гиперчувствительность к роксадустату, арахису, сое или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Беременность (см. разделы 4.4. и 4.6.).
- Тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) (см. раздел 4.4.).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### 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) (см. раздел 5.1.). 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. разделы 4.2. и 5.1.). В случае отсутствия ответа терапию роксадустатом не следует продолжать свыше 24 недель после начала лечения (см. раздел 4.2.). Переход находящихся на диализе пациентов, стабильных на ЭСП, следует рассматривать только в том случае, если есть значимые клинические причины (см. раздел 4.2.). 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 «польза – риск» у каждого отдельного пациента.

#### Тромботические сосудистые осложнения

Отмеченный риск тромботических сосудистых осложнений (ТСО), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и инфаркт головного мозга, следует тщательно взвешивать по сравнению с пользой от применения роксадустата, особенно у пациентов, у которых ранее были отмечены факторы риска ТСО, включая ожирение и наличие в анамнезе ТСО. Большинство случаев ТГВ, ТЭЛА и инфаркта головного мозга были серьезными. Зарегистрированы летальные случаи вследствие инфаркта головного мозга.

В некоторых случаях нарушения мозгового кровообращения наблюдалось резкое увеличение значений гемоглобина.

Тромбоз сосудистого доступа (ТСД) регистрировали очень часто у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, в клинических исследованиях (см. раздел 4.8.).

У таких пациентов частота ТСД у участников, получавших роксадустат, была наибольшей в первые 12 недель после начала лечения, в частности, при гемоглобине более 12 г/дл при повышении гемоглобина более чем на 2 г/дл в течение 4 недель. Для того чтобы избежать таких уровней, рекомендован тщательный контроль гемоглобина и коррекция дозы препарата с применением правил коррекции дозы (см. таблицу 2).

Пациентов с признаками и симптомами ТСО 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 «польза – риск» у каждого отдельного пациента.

#### Судороги

Сообщалось, что судороги были частым явлением у пациентов в клинических исследованиях, получавших роксадустат (см. раздел 4.8.). 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 «польза – риск» у каждого отдельного пациента.

#### 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.

### Вторичный гипотиреоз

При использовании роксадустата сообщалось о случаях вторичного гипотиреоза (см. раздел 4.8.). Данные реакции были обратимыми при отмене роксадустата. С учетом клинических показаний рекомендуется проводить мониторинг функции щитовидной железы.

### 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.

### Печеночная недостаточность

При применении роксадустата у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлда-Пью) следует соблюдать осторожность. Препарат Эврензо противопоказан к применению у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) (см. раздел 5.2.).

### 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. разделы 4.3. и 4.6.).

### 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.

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

#### 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

##### 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 4.2.). 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 гемоглобин при начале или прекращении сопутствующего лечения гемфибрилом, пробенецидом или другими мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или другими мощными ингибиторами UGT1A9. Дозу роксадустата подбирают, следуя правилам коррекции дозы (см. таблицу 2), на основании данных мониторинга гемоглобина.

##### Влияние роксадустата на другие лекарственные препараты

###### *Субстраты OATP1B1 и BPRMЖ*

Роксадустат является ингибитором белка резистентности рака молочной железы (BPRMЖ) 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.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Роксадустат противопоказан женщинам, планирующим беременность, во время беременности или при диагностировании анемии, связанной с ХБП, во время беременности (см. разделы 4.3. и 4.4.). Если беременность наступает во время приема роксадустата, следует прекратить лечение и, при необходимости, начать альтернативное лечение. 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 (см. раздел 4.3.). 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. Тем не менее наблюдались изменения в репродуктивных органах самцов крыс. Потенциальное влияние роксадустата на мужскую фертильность у человека в настоящее время неизвестно. При дозе, токсичной для материнского организма, наблюдалась повышенная гибель эмбрионов. Женщины с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные средства контрацепции во время лечения и в течение как минимум одной недели после последней дозы Эврензо.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Роксадустат оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось о возникновении судорог во время лечения препаратом Эврензо (см. раздел 4.4.), поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

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

Наиболее частыми ( $\geq 10\%$ ) нежелательными реакциями, связанными с роксадустатом, являются артериальная 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 %).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и (или) в рамках опыта пострегистрационного применения, перечислены в таблице 3 по категориям частоты. Частота нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\,000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ ); очень редко ( $< 1/10\,000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции

| Системно-органный класс (COK) MedDRA                                           | Категория частоты | Нежелательная реакция                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                                             | Часто             | Сепсис                                                                             |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             | Часто             | Тромбоцитопения                                                                    |
| Эндокринные нарушения                                                          | Неизвестно        | Вторичный гипотиреоз                                                               |
| Нарушения метаболизма и питания                                                | Очень часто       | Гиперкалиемия                                                                      |
| Психические нарушения                                                          | Часто             | Бессонница                                                                         |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Часто             | Судороги, головная боль                                                            |
|                                                                                | Нечасто           | Инфаркт головного мозга                                                            |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Очень часто       | Артериальная гипертензия, тромбоз сосудистого доступа (ТСД) <sup>1</sup>           |
|                                                                                | Часто             | Тромбоз глубоких вен (ТГВ)                                                         |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Нечасто           | Эмболия легочной артерии                                                           |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Очень часто       | Тошнота, диарея                                                                    |
|                                                                                | Часто             | Запор, рвота                                                                       |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             | Нечасто           | Гипербилирубинемия                                                                 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Неизвестно        | Генерализованный эксфолиативный дерматит (ГЭД)                                     |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                                     | Очень часто       | Периферический отек                                                                |
| Лабораторные и инструментальные данные                                         | Неизвестно        | Снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, повышение уровня меди в крови |

<sup>1</sup> Нежелательная реакция связана с пациентами с ХБП, находившимися на диализе во время применения роксадустата.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Тромботические сосудистые осложнения*

У пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, явления ТГВ отмечались нечасто и наблюдались у 1,0 % пациентов (0,6 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата и у 0,2 % (0,2 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе плацебо. У пациентов с ХБП, находящихся на диализе, явления ТГВ наблюдались у 1,3 % пациентов (0,8 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата и у 0,3 % (0,1 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе ЭСП (см. раздел 4.4.).

У пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, явления тромбоэмболии легочной артерии отмечались у 0,4 % пациентов (0,2 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 0,2 % (0,1 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе плацебо. У пациентов с ХБП, находящихся на диализе, явления тромбоэмболии легочной артерии отмечались у 0,6 % пациентов (0,3 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 0,5 % (0,3 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе ЭСП (см. раздел 4.4.).

У пациентов с ХБП, находящихся на диализе, тромбоз сосудистого доступа наблюдался у 12,8 % пациентов (7,6 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 10,2 % (5,4 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе ЭСП (см. раздел 4.4.).

##### *Судороги*

У пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, судороги возникли у 1,1 % пациентов (0,6 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 0,2 % (0,2 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе плацебо (см. раздел 4.4.).

У пациентов с ХБП, находящихся на диализе, судороги возникли у 2,0 % пациентов (1,2 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 1,6 % (0,8 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе ЭСП (см. раздел 4.4.).

Среди пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, общая распространенность явлений ишемических сосудистых заболеваний ЦНС была выше в группе получения роксадустата (3,9%) по сравнению с группой получения плацебо (2,4%). Скорректированные данные о частоте таких явлений в течение периода последующего наблюдения указывали на большую распространенность в группе получения роксадустата (2,3) в сравнении с группой получения плацебо (1,8). Развитие инфаркта головного мозга регистрировалось на 0,2% чаще в группе получения роксадустата по сравнению с группой получения плацебо (0,6% в сравнении с 0,4%).

Среди пациентов с ХБП, находящихся на диализе, общая распространенность явлений ишемических сосудистых заболеваний ЦНС была аналогичной в группе получения роксадустата (4,8%) и группе получения активного препарата сравнения (4,2%). Распространенность на 100 пациенто-лет применения (PEY) составляла 2,8 в группе получения роксадустата по сравнению с 2,2 в группе получения активного препарата сравнения. Развитие ишемического инсульта регистрировалось на 0,2% чаще в группе получения роксадустата по сравнению с группой получения активного препарата сравнения (0,8% в сравнении с 0,6%).

### *Сепсис*

У пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, сепсис отмечался у 2,1 % пациентов (1,3 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 0,4 % (0,3 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе плацебо. У пациентов, находящихся на диализе, сепсис отмечался у 3,4 % пациентов (2,0 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе роксадустата по сравнению с 3,4 % (1,8 пациента с осложнениями на 100 пациенто-лет применения) в группе ЭСП (см. раздел 4.4.).

### *Кожные реакции*

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

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

### *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

### *Республика Казахстан*

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (717) 278-99-11

Электронная почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

Сайт: <http://www.ndda.kz>

## **4.9. 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 гемоглобина выше желаемого (10–12 г/дл), которое следует контролировать путем отмены или уменьшения дозы роксадустата (см. раздел 4.2.), а также тщательного мониторинга и лечения в соответствии с

клиническими показаниями. Роксадустат и его метаболиты не выводятся при гемодиализе в существенной степени (см. раздел 5.2.).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антианемические препараты; другие антианемические препараты.

Код АТХ: B03XA05.

#### Механизм действия

Роксадустат представляет собой фактор, индуцируемый гипоксией, ингибитор пролилгидроксилазы (HIF-PHI). 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, содержание которого повышается при воспалении во время ХБП). Это приводит к повышению биодоступности железа, увеличению выработки гемоглобина и увеличению количества эритроцитов.

#### Фармакодинамические эффекты

##### *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 приема препарата в дозе 5 мг/кг.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Программа разработки при анемии и ХБП*

Эффективность и безопасность роксадустата оценивали в течение не менее 52 недель в рамках международной программы фазы 3, состоявшей из 8 многоцентровых и рандомизированных исследований с участием пациентов с ХБП и анемией, которым не требовался диализ (НТД; в отличие от плацебо и дарбэпоэтина альфа), и пациентов с ХБП и анемией, которым требовался диализ (ТД; в отличие от ЭСП).

##### *Результаты по эффективности*

##### Динамика гемоглобина в ходе лечения

В клинических исследованиях роксадустат был эффективен в достижении и поддержании целевого гемоглобина (10–12 г/дл) у пациентов с ХБП и анемией, не находящихся на диализе, а также пациенты с ХБП, находящиеся на диализе, независимо от предшествующего лечения ЭСП.

Среди НТД пациентов, нуждавшихся в лечении анемии для коррекции уровня гемоглобина, доля пациентов, достигших ответа по уровню гемоглобина в течение первых 24 недель, в группе лечения роксадустатом (80,2%) была выше, чем в группе получения плацебо (8,7%). Наблюдалось статистически значимое увеличение уровня гемоглобина от исходного уровня до недель 28–36 в группе лечения роксадустатом (1,91 г/дл) по сравнению с группой получения плацебо (0,14 г/дл). Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве

роксадустата над плацебо. В исследованиях с участием НТД пациентов повышение уровня гемоглобина не менее чем на 1 г/дл достигалось с медианой времени 4,1 недели.

Результаты основных конечных точек эффективности в группах лечения роксадустатом в исследовании с участием НТД пациентов, контролируемом по ЭСП, в котором оценивались пациенты, нуждавшиеся в лечении анемии для коррекции уровня гемоглобина, были сопоставимы с результатами, полученными в группе лечения роксадустатом объединенной популяции НТД пациентов, что также подтверждает эффективность роксадустата.

У ТД пациентов, нуждавшихся в лечении анемии для коррекции уровня гемоглобина, и у пациентов, переведенных с терапии ЭСП, в группе лечения роксадустатом отмечалось повышение уровня гемоглобина с момента включения в исследование до недель 28–36; оно было сопоставимо с наблюдавшимся в группе лечения ЭСП. Эти результаты свидетельствуют о не меньшей эффективности роксадустата по сравнению с ЭСП. Доли пациентов, достигших ответа по уровню гемоглобина в течение первых 24 недель в группе лечения роксадустатом и в группе лечения ЭСП, были сопоставимы.

#### Экстренная терапия, переливание эритроцитарной массы (RBC), внутривенное введение препаратов железа и холестерина ЛПНП

Лечение роксадустатом привело к снижению частоты переливания эритроцитарной массы и внутривенного введения препаратов железа по сравнению с таковой при лечении ЭСП.

Лечение роксадустатом было эффективным и не требовало регулярного внутривенного введения препаратов железа.

Роксадустат снижал уровень гепсидина, что приводило к увеличению мобилизации железа, о чем свидетельствуют снижение уровня ферритина, повышение уровня железа в сыворотке крови и стабильные значения насыщения трансферрина, которые с течением времени оценивались как показатели содержания железа.

У пациентов, получавших роксадустат, в отличие от пациентов, получавших плацебо или ЭСП, отмечалось снижение среднего уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Такое изменение наблюдалось независимо от применения статинов.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

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.

### Абсорбция

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 4.2.).

### 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.

### Биотрансформация

На основании данных *in vitro* роксадустат является субстратом для ферментов CYP2C8 и UGT1A9, а также для BCRP, OATP1B1, OAT1 и OAT3. Роксадустат не является субстратом для OATP1B3 или P-гр. Роксадустат преимущественно метаболизируется до гидроксироксадустата и роксадустата-О-глюкуронида. Неизмененный роксадустат был основным циркулирующим в плазме человека компонентом; ни один из обнаруживаемых в плазме человека метаболитов не составлял более 10% от общей экспозиции, связанной с препаратом. Не наблюдалось специфических для организма человека метаболитов.

### Элиминация

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.

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.

### Особые группы пациентов

#### *Влияние возраста, пола, массы тела и расы*

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике роксадустата в зависимости от возраста ( $\geq 18$  лет), пола, расы, массы тела, функции почек (pСКФ) 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 4.5.). 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.

### 5.3 Данные доклинической безопасности

#### Исследования токсичности многократных доз

В ходе 26-недельного исследования периодического многократного введения препарата на крысах линии Спрег-Доули или Фишер роксадустат в дозе, примерно в 4–6 раз превышающей общую AUC при максимальной рекомендуемой дозе для человека (MRHD), приводил к гистопатологическим явлениям, включая вальвулопатии аортальных и атриовентрикулярных клапанов (A-V). Такие явления наблюдались у выживших животных на момент прекращения дозирования, а также у животных в состоянии агонии с досрочным прекращением дозирования. Кроме того, указанные явления не были в полной мере обратимы, так как также отмечались у животных в конце 30-недельного периода восстановления.

В исследованиях токсичности при многократном введении на здоровых животных наблюдался патологически усиленный фармакодинамический эффект, приводящий к чрезмерному эритропозу.

Гематологические изменения, такие как снижение числа циркулирующих тромбоцитов, а также повышение активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени, отмечались у крыс при использовании препарата на уровне с примерно в 2 раза большим значением общей AUC при MRHD. Тромбы были обнаружены в костном мозге (системное воздействие примерно в 7 раз превышало общую AUC при MRHD у крыс), почках (системное воздействие примерно в 5–6 раз превышало общую AUC при MRHD у крыс), легких (системное воздействие примерно в 8 и 2 раза превышало общую AUC при MRHD у крыс и яванских макаков соответственно) и сердце (системное воздействие примерно в 4–6 раз превышало общую AUC при MRHD у крыс).

#### Безопасность для головного мозга

В ходе 26-недельного исследования периодических многократных доз на крысах линии Спрег-Доули у одного животного при воздействии, которое примерно в 6 раз превышало общую AUC при MRHD, были обнаружены гистологические признаки некроза и глиоза головного мозга. У крыс линии Фишер, которых лечили в течение идентичного периода времени, некроз головного мозга/гиппокампа отмечался в общей сложности у четырех животных при воздействии, примерно в 3–5 раз превышающем общую AUC при MRHD.

Яванские макаки, которым периодически вводили роксадустат в течение 22 или 52 недель, не демонстрировали подобных результатов при системном воздействии, приблизительно в 2 раза превышающем общую AUC при MRHD.

#### Канцерогенность и мутагенность

Роксадустат дал отрицательный результат по итогам теста Эймса на мутагенность *in vitro*, теста на хромосомные aberrации *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека и микроядерного теста *in vivo* на мышах при использовании дозы, в 40 раз превышающей MRHD, основанной на эквивалентной дозе для человека.

В исследованиях канцерогенности на мышах и крысах животным вводили роксадустат по клинической схеме дозирования три раза в неделю. Вследствие быстрого клиренса роксадустата у грызунов системное воздействие не было непрерывным в течение всего периода дозирования. Таким образом, возможные нежелательные канцерогенные реакции могут быть недооценены.

В двухлетнем исследовании канцерогенности на мышах было отмечено значительное увеличение частоты возникновения бронхоальвеолярной карциномы легких в группах получения низкой и высокой дозы (системное воздействие примерно в 1 и в 3 раза больше общей AUC при MRHD). Значимое увеличение частоты подкожной фибросаркомы наблюдалось у самок в группе высокой дозы (системная экспозиция: почти 3-кратный общий показатель AUC при MRHD).

В двухлетнем исследовании канцерогенности на крысах значимое увеличение частоты аденомы молочной железы отмечалось на среднем дозовом уровне (системная экспозиция: меньше 1 раза превышает общую AUC при MRHD). Однако этот результат не был дозозависимым, частота опухоли данного типа на максимальном дозовом уровне была ниже (системная экспозиция почти 2 раза больше общей AUC при MRHD). Поэтому он не был расценен как связанный с применением испытуемого продукта.

Результаты, схожие полученным в исследованиях канцерогенности на мышах и крысах, в клинических исследованиях не наблюдались.

#### Репродуктивная токсичность и эмбриофетотоксичность

Роксадустат не повлиял на спаривание и фертильность самцов и самок крысы при экспозиции, почти эквивалентной 4-кратной при MRHD. Вместе с тем, при NOAEL у самцов крысы наблюдалось снижение массы эпидидимиса и семенных пузырьков (с жидкостью) без последствий для оплодотворяющей способности. NOEL для результатов в отношении репродуктивных органов самцов составил  $1,6 \times \text{MRHD}$ . На этом же дозовом уровне у самок отмечалось увеличение количества нежизнеспособных эмбрионов и частоты постимплантационной гибели плода в сравнении с контрольными особями.

Результаты исследований репродуктивной фетотоксичности и эмбриофетотоксичности на крысах и кроликах свидетельствовали о снижении средней массы плода и детеныша, об увеличении средней массы плаценты, выкидыше и смертности детенышей.

У беременных крыс линии Спрег-Дули, получавших роксадустат ежедневно с момента имплантации до закрытия твердого неба (гестационные дни 7–17) отмечались следующие явления: пониженная масса плода и повышенная частота скелетных аномалий (экспозиция: почти 6-кратный общий показатель AUC при MRHD). Роксадустат не повлиял на постимплантационную выживаемость плода.

Беременные самки новозеландского кролика получали роксадустат ежедневно в гестационные дни 7–19, кесарево сечение проводили в гестационный день 29. Применение роксадустата (системная экспозиция: почти 3-кратный общий показатель AUC при MRHD) не было связано с эмбриофетотоксичностью. Вместе с тем, были отмечены три выкидыша: у одной самки с системной экспозицией  $\approx 1 \times \text{общ. AUC}$  при MRHD и у двух самок с системной экспозицией  $\approx 3 \times \text{общ. AUC}$  при MRHD. У этих самок была пониженная масса тела.

В исследовании перинатального/постнатального развития на крысах линии Спрег-Дули беременные самки получали роксадустат ежедневно с гестационного дня 7 до дня лактации 20. В лактационном периоде потомство от самок, получавших роксадустат ( $\approx 2 \times \text{общ. } C_{\text{max}}$  при MRHD), характеризовалось повышенной смертностью в период перед отлучением и умерщвлялось в момент отлучения. Потомство от самок, получавших роксадустат в дозах, приводивших к системной экспозиции, эквивалентной примерно тройной экспозиции у человека при применении MRHD, характеризовалось значимым снижением выживаемости на 21-й день после рождения (лактационный индекс) в сравнении с потомством из контрольных пометов.

В исследовании на крысах с перекрестным вскармливанием наиболее выраженное влияние на выживаемость потомства наблюдалось только в случае постнатального воздействия роксадустата. Жизнеспособность потомства, получавшего роксадустат до рождения, была ниже жизнеспособности потомства, не подвергшегося воздействию.

В исследовании на крысах с перекрестным вскармливанием, в которых потомство от не подвергавшихся воздействию самок вскармливали самки, получавшие роксадустат (в дозе, эквивалентной  $2 \times \text{MRHD}$ ), препарат был выявлен в плазме крови детенышей, что свидетельствует о выделении роксадустата в молоко. Роксадустат присутствовал в молоке этих самок. Выживаемость потомства, получавшего молоко с роксадустатом, была ниже (85,1%) выживаемости потомства от не подвергшихся воздействию самок, вскармливавшегося не подвергшимися воздействию самками (выживаемость 98,5%). Средняя масса тела выживших детенышей, получавших роксадустат в период лактации, также была ниже массы тела контрольных детенышей (без воздействия *in utero*, без воздействия через молоко).

#### Сердечно-сосудистая безопасность

Фармакологическое исследование сердечно-сосудистой безопасности свидетельствовало об увеличении частоты сердечных сокращений у обезьян после однократной дозы 100 мг/кг. Влияние на ген специфических калиевых каналов сердца (hERG) и ЭКГ отсутствовало. Дополнительные фармакологические исследования безопасности на крысах свидетельствовали о том, что роксадустат снижает общее периферическое сопротивление с последующим рефлекторным увеличением частоты сердечных сокращений при экспозиции, эквивалентной  $\approx 6 \times \text{MRHD}$ .

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К30

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

*Состав пленочной оболочки*

Поливиниловый спирт

Тальк

Макрогол 3350

Алюминиевый лак красный очаровательный АС 38–42 % (Е129)

Алюминиевый лак красный очаровательный АС 15–17 % (Е129)

Титана диоксид (Е171)

Лецитин (Е322)

#### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

#### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

4 года.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

#### **6.5. Характер и содержание упаковки**

По 12 таблеток в блистере из пленки ПВХ/алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

#### **6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Нидерланды

Астеллас Фарма Юроп Б.В. / Astellas Pharma Europe B.V.

Адрес: Силвиусвег 62, 2333 BE Лейден, Нидерланды / Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва

Адрес: 109147, г. Москва, ул. Марксистская, д. 16

Телефон: +7 (495) 737-07-56

Электронная почта: [Pharmacovigilance.RU@astellas.com](mailto:Pharmacovigilance.RU@astellas.com)

*Республика Казахстан*

ТОО «Астеллас Фарма»

Адрес: 050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис 19-4В-10

Телефон: +7 727 311 13/88/89/90

Электронная почта: [Pharmacovigilance.KZ@astellas.com](mailto:Pharmacovigilance.KZ@astellas.com)

### **8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

### **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Эврензо доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eec.eaeunion.org/> ([https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)).