

COMPOSITION

**Renofix 20 Tablet:** Each Film coated tablet contains Roxadustat INN 20 mg.

**Renofix 50 Tablet:** Each Film coated tablet contains Roxadustat INN 50 mg.

PHARMACOLOGY

Roxadustat is a hypoxia-inducible factor, prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHI). The activity of HIF-PH enzymes controls intracellular levels of HIF, a transcription factor that regulates the expression of genes involved in erythropoiesis. Activation of the HIF pathway is important in the adaptative response to hypoxia to increase red blood cell production. Through the reversible inhibition of HIF-PH, Roxadustat stimulates a coordinated erythropoietic response that includes the increase of plasma endogenous erythropoietin (EPO) levels, regulation of iron transporter proteins and reduction of hepcidin (an iron regulator protein that is increased during inflammation in CKD). This results in improved iron bioavailability, increased Hb production and increased red cell mass.

INDICATION

**Renofix** is indicated for treatment of adult patients with symptomatic anemia associated with chronic kidney disease (CKD).

DOSAGE & ADMINISTRATION

The appropriate dose of Roxadustat must be taken orally three times per week and not on consecutive days.

The dose should be individualized to achieve and maintain target Hb levels of 10 to 12 g/dL as described below:

**Patients not on erythropoiesis-stimulating agent treatment:** For adults, the usual starting dose is 50 mg three times weekly. The recommended starting dose of Roxadustat is 70 mg three times per week in patients weighing less than 100 kg and 100 mg three times per week in patients weighing 100 kg and over.

**Patients switching from erythropoiesis-stimulating agents:** For adults, the usual starting dose is 70 or 100 mg three times weekly. The dosage thereafter should be adjusted according to the patient's condition.

Conversion table:

| Epoetin dose (IU/week)                     | Darbepoetin alfa dose (micrograms/week) | Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta dose (micrograms/monthly) | Roxadustat dose (Milligrams three times per week) |
|--|---|--|---|
| Less than 5,000                            | Less than 25                            | Less than 80   | 70  |
| 5,000 up to 8,000                          | 25 to less than 40                      | 80 up to and including 120   | 100   |
| More than 8,000 up to and including 16,000 | 40 up to and including 80               | More than 120 up to and including 200                              | 150   |
| More than 16,000                           | More than 80                            | More than 200  | 200   |

Roxadustat treatment should not be continued beyond 24 weeks of therapy if a clinically meaningful increase in Hb levels is not achieved.

**Dose adjustment:** When dose adjustments are required, increase or decrease the dose according to the "Dose increase/decrease table" and "stepwise Dose adjustment sequence" below. Once adjusted, maintain the dose level for ≥4 weeks. If the hemoglobin concentration increases rapidly (>2.0 g/dL) within 4 weeks of a dose increase, decrease the dose or suspend the treatment immediately.

**The stepwise dose adjustments up or down should follow the sequence of the available doses:**

20mg-40 mg-50 mg-70 mg- 100 mg- 150 mg- 200 mg-250 mg-300 mg-400 mg(only for CKD patients on dialysis).

| Change in Hb over the previous 4 weeks     | Current Hb level (g/dL):  |                           |                         |  |
|--|---------------------------|---------------------------|-------------------------|--|
|  | Lower than 10.5           | 10.5 to 11.9              | 12.0 to 12.9            | 13.0 or higher   |
| Change in value of more than +1.0 g/dL     | No change                 | Reduce dose by one step   | Reduce dose by one step | Withhold dosing, monitor Hb level and resume dosing when Hb is less than 12.0 g/dL, at a dose that is reduced by two steps |
| Change in value between -1.0 and +1.0 g/dL | Increase dose by one step | No change                 | Reduce dose by one step |  |
| Change in value of less than -1.0 g/dL     | Increase dose by one step | Increase dose by one step | No change               |  |
| Change in value of more than -2.0 g/dL     | Decrease by one step      |                           |                         |  |

Dose increase/decrease rules:

**Missed dose:** When there is ≥24-hour interval until the next scheduled dosing time, take the missed dose immediately and follow the prescribed schedule for subsequent doses. If there is <24 hours until the next scheduled dosing time, skip the missed dose, and take the next dose as scheduled. Do not take 2 doses on the same day.

**Method of administration:** Roxadustat tablets are to be taken orally with or without food.

CONTRAINDICATION

Roxadustat is contraindicated in the following conditions:

- Hypersensitivity to the active substance, peanut, soya or to any of the excipients
- Third trimester of pregnancy
- Breast-feeding

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Roxadustat tablets should be used in caution.

- It may initiate few thrombotic vascular events (TVEs) particularly in patients with pre-existing risk factors for TVE, including obesity and prior history of TVEs.
- Roxadustat should be used with caution in patients with a history of seizures.
- Roxadustat should not be administered if the patient has serious signs and symptoms of an infection.
- Roxadustat should not be administered if the patient has liver disorder.
- Roxadustat should not be initiated in pregnant women.

SIDE EFFECTS

Hypertension, blood clot, diarrhoea, peripheral edema, hyperkalaemia and nausea are the side effects of Roxadustat.

USE IN PREGNANCY & LACTATION

Roxadustat is contraindicated during the first, second and third trimester of pregnancy. Do not administered to women that may be pregnant or breast-feeding women.

DRUG INTERACTION

Roxadustat may have drug-drug interaction with Phosphate binders which decrease Roxadustat AUC. This drug should be taken at least 1 hour after administration of phosphate binders. Roxadustat may also have drug-drug interactions with gemfibrozil or probenecid which increases Roxadustat AUC and Cmax.

Drug used in combination

| Coadministration   | Risk  | Recommendation   |
|--|---|--|
| ROXADUSTAT WITH Phosphate binders and other products containing multivalent cation (EXCEPT lanthanum carbonate | decreased roxadustat AUC by 67% and 46% and Cmax by 66% and 52% | Roxadustat should be taken at least 1 hour after administration of phosphate binders or other medicinal products or supplements containing multivalent cations |
| Roxadustat with gemfibrozil (CYP2C8 and OATP1B1 inhibitor) or probenecid (UGT and OAT1/OAT3 inhibitor)         | Increased roxadustat AUC by 2.3-fold and Cmax by 1.4-fold       | Adjust the dose of roxadustat following dose adjustment rules based on Hb monitoring.  |
| Roxadustat with OATP1B1 or BCRP Substrates (simvastatin, rosuvastatin & atorvastatin)                          | AUC and Cmax increased  | Adjust the dose of roxadustat following dose adjustment rules based on Hb monitoring.  |

OVERDOSE

When a healthy adult was administered this drug about 5 mg/kg (510 mg), this increases musculo-skeletal pain, heart rate etc. Overdose of Roxadustat can elevate the level of haemoglobin above the desire level.

STORAGE

Store below 30°C, in a cool & dry place. Keep away from light. Keep out of the reach of children.

HOW SUPPLIED

**Renofix 20 Tablet:** Each box contains 1x3 tablets in Alu-Alu blister pack.

**Renofix 50 Tablet:** Each box contains 1x3 tablets in Alu-Alu blister pack.

Manufactured by  
**Everest Pharmaceuticals Ltd.**  
BSCIC I/A, Kanchpur, Narayanganj, Bangladesh

উপাদান

রেনোফিক্স ২০ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে রক্সাডুস্ট্যাট আইএনএন ২০ মি. গ্রা.

রেনোফিক্স ৫০ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে রক্সাডুস্ট্যাট আইএনএন ৫০ মি. গ্রা.

ফার্মাকোলজি

রক্সাডুস্ট্যাট একটি হাইপোস্লিয়া-ইনডিউসিবল ফ্যাক্টর, প্রোলাইল হাইড্রোক্সিলেস ইনহিবিটর (এইচআইএফ-পিএই-চআই)। এইচআইএফ-পিএইচ এনজাইমের কার্যকলাপের মধ্যে দিয়ে এইচআইএফ এর ইট্রাসেলুলার লেভেল নিয়ন্ত্রিত হয়, এইচআইএফ হল একটি ট্রান্সক্রিপশন ফ্যাক্টর যা এরিত্রোপয়েসিসে জড়িত জিন সমূহের এক্সপ্রেশনকে নিয়ন্ত্রণ করে। হাইপোস্লিয়া এর প্রতিক্রিয়ায় লোহিত রক্ত কণিকার উৎপাদন বাড়তে এইচআইএফ প্রক্রিয়ার সক্রিয়করণ গুরুত্বপূর্ণ ভূমিকা পালন করে। এইচআইএফ-পিএইচ এর রিভার্সিবল ইনহিবিশনের মাধ্যমে, রক্সাডুস্ট্যাট একটি সমন্বিত এরিত্রোপয়েটিক প্রতিক্রিয়াকে স্টিমুলেটস করে যার মধ্যে রয়েছে, প্লাজমা এন্ডোজেনাস এরিত্রোপয়েটিন (ইপিও) মাত্রা বৃদ্ধি, আয়রন ট্রান্সপোর্টার প্রোটিনের নিয়ন্ত্রণ এবং হেপসিডিনের (একটি আয়রন নিয়ন্ত্রক প্রোটিন যা সিকেডিতে প্রদাহের সময় বৃদ্ধি পায়) হ্রাস। এর ফলে আয়রনের বাইও-এভাইলাবিলিটি উন্নত হয়, হিমোগ্লোবিনের উৎপাদন বৃদ্ধি পায় এবং রেড সেলের পরিমাণ বৃদ্ধি পায়।

নির্দেশনা

রেনোফিক্স প্রাপ্তবয়স্ক রোগীদের ক্ষেত্রে ক্রনিক কিডনি ডিজিস জনিত রক্তশূন্যতার নির্দেশিত।

মাত্রা ও সেবনবিধি

রেনোফিক্স অবশ্যই সপ্তাহে তিন বার করে মুখে খাওয়ার জন্য নির্দেশিত, প্রতিদিন গ্রহণ করা যাবে না। রক্তে হিমোগ্লোবিনের পরিমাণ ১০ থেকে ১২ গ্রাম/ডেসি.লি. অর্জন এবং বজায় রাখার জন্য নিচের নির্দেশনা প্রযোজ্যঃ

*যেসকল রোগীরা ইরাইথ্রোপয়েসিস স্টিমুলেটিং এজেন্ট গ্রহণ করে না:*

প্রাপ্ত বয়স্কদের ক্ষেত্রে সাধারণত প্রারম্ভিক মাত্রা হল ৫০ মি. গ্রা. যা সপ্তাহে তিন বার সেবন করতে হবে। নির্দেশিত প্রারম্ভিক ডোজ হল ৭০ মি. গ্রা. করে সপ্তাহে তিন বার যাদের ওজন ১০০ কেজির কম এবং ১০০ মি. গ্রা. করে সপ্তাহে তিন বার যাদের ওজন ১০০ কেজির বেশি।

*যেসকল রোগীরা ইরাইথ্রোপয়েসিস স্টিমুলেটিং এজেন্ট গ্রহণ করেঃ*

প্রাপ্ত বয়স্কদের ক্ষেত্রে সাধারণ প্রারম্ভিক মাত্রা হবে ৭০ অথবা ১০০ মি. গ্রা.। যা সপ্তাহে তিন বার সেবন করতে হবে। অতঃপর রোগীর অবস্থা অনুযায়ী মাত্রা ঠিক করতে হবে।

কনভারসন টেবিলঃ

| ইরাইথ্রোপয়েটিন (মাইক্রোগ্রাম/সপ্তাহ) | ডারবিপয়েটিন আলফা (মাইক্রোগ্রাম/সপ্তাহ) | ইপয়েটিন বেরা (মাইক্রোগ্রাম/৪ সপ্তাহ) | রক্সাডুস্ট্যাট (মি.গ্রা./ডোজ) |
|---------------------------------------|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| ৫০০০ এর কম                            | ২৫ এর কম                                | ৮০ এর কম                              | ৭০                            |
| ৫০০০ থেকে ৮০০০                        | ২৫ থেকে ৪০                              | ৮০ থেকে ১২০                           | ১০০                           |
| ৮০০০ থেকে ১৬০০০                       | ৪০ থেকে ৮০                              | ১২০ থেকে ২০০                          | ১৫০                           |
| ১৬০০০                                 | ৮০ থেকে বেশি                            | ২০০ থেকে বেশি                         | ২০০                           |

রক্সাডুস্ট্যাট ২৪ সপ্তাহের বেশি ব্যবহার প্রযোজ্য নয়।

মাত্রা সমন্বয়ঃ

যদি মাত্রা সমন্বয় এর প্রয়োজন হয় তবে নিচের "মাত্রা বৃদ্ধি - হ্রাস নিয়ম এবং মাত্রা বৃদ্ধি -হ্রাস সারণী" অনুযায়ী মাত্রা বৃদ্ধি বা হ্রাস করতে হবে। পরিবর্তনের পর পরিবর্তিত মাত্রা কমপক্ষে ৪ সপ্তাহ চালিয়ে যেতে হবে। রক্তে হিমোগ্লোবিনের ঘনমাত্রা যদি মাত্রা বৃদ্ধির ৪ সপ্তাহের মাঝে দ্রুত বৃদ্ধি পায় (>২ মি. গ্রা./ডেসি.লি.), তবে মাত্রা হ্রাস করতে হবে অথবা রক্সাডুস্ট্যাট ব্যবহার বন্ধ করতে হবে।

মাত্রা বৃদ্ধি - হ্রাস সারণীঃ

২০ মি. গ্রা.-৪০ মি. গ্রা.-৫০ মি. গ্রা.-৭০ মি. গ্রা.-১০০ মি. গ্রা.-১৫০ মি. গ্রা.-২০০ মি. গ্রা.-২৫০ মি. গ্রা.-৩০০ মি. গ্রা.-৪০০ মি. গ্রা.।

মাত্রা বৃদ্ধি হ্রাস নিয়মঃ

| হিমোগ্লোবিনের পরিবর্তন (লিটার তার সপ্তাহে)   | চলমান সপ্তাহে হিমোগ্লোবিন                    |  |  |
|--|--|--|--|
|  | <১০.৫ গ্রাম/ডেসি.লি.<br>≤১১.১ গ্রাম/ডেসি.লি. | ১১.১-১১.৫ গ্রাম/ডেসি.লি.<br>১১.৫-১১.৯ গ্রাম/ডেসি.লি. | >১১.৫ গ্রাম/ডেসি.লি.<br>≤১২.৫ গ্রাম/ডেসি.লি. |
| >১১.০ গ্রাম/ডেসি.লি.                         | অপরিবর্তিত                                   | ১ বাগ.হ্রাস  | ১ বাগ.হ্রাস                                  |
| ≥১১.০ গ্রাম/ডেসি.লি.<br>≤১১.০ গ্রাম/ডেসি.লি. | ১ বাগ বৃদ্ধি                                 | অপরিবর্তিত   | ১ বাগ.হ্রাস                                  |
| <১১.০ গ্রাম/ডেসি.লি.                         | ১ বাগ বৃদ্ধি                                 | ১ বাগ বৃদ্ধি   | অপরিবর্তিত                                   |
| >১২.০ গ্রাম/ডেসি.লি.                         | ১ বাগ.হ্রাস                                  |  |  |

মিসড ডোজঃ

যদি পরবর্তী ডোজের ≥২৪ ঘন্টা বেশি সময় বাকি থাকে তাহলে তৎক্ষণাৎ মিসড ডোজটি গ্রহণ করুন। যদি ২৪ ঘন্টার কম সময় থাকে তাহলে মিসড ডোজটি বাদ দিন এবং পরবর্তী ডোজটি সময়মত গ্রহণ করুন। একই দিনে দুটি ডোজ কখনোই গ্রহণ করবেন না।

সেবনবিধিঃ

রক্সাডুস্ট্যাট খাবারের আগে কিংবা পরে সেবন করতে হবে।

প্রতিনির্দেশনা

যে সমস্ত রোগীদের রক্সাডুস্ট্যাট এর প্রতি সংবেদনশীলতা রয়েছে, গর্ভাবস্থার তৃতীয় মাস চলে এবং যে সকল মায়েরা ব্রেস্ট ফিডিং করান তাদের ক্ষেত্রে নির্দেশিত নয়।

সতর্কতা ও সাবধানতা

রক্সাডুস্ট্যাট ট্যাবলেট সাবধানে ব্যবহার করা উচিত।

- এটি কিছু গ্রন্থোতিক ডাক্তার ইভেন্ট (TVEs) শুরু করতে পারে বিশেষ করে TVE-বুন্দিপূর্ণ রোগীদের মধ্যে এবং যাদের মধ্যে স্থূলতা ও TVE-এর পূর্বের ইতিহাস রয়েছে।

- খিঁচুনির ইতিহাস সহ রোগীদের সতর্কতার সাথে রক্সাডুস্ট্যাট ব্যবহার করা উচিত।

- যদি কোন রোগীর যে কোন ধরনের সংক্রমণের গুরুতর লক্ষণ এবং উপসর্গ থাকে তবে রক্সাডুস্ট্যাট ব্যবহার করা উচিত নয়।

- রোগীর লিভারের ব্যাধি থাকলে রক্সাডুস্ট্যাট ব্যবহার করা উচিত নয়।

- গর্ভবতী মহিলাদের মধ্যে রক্সাডুস্ট্যাট শুরু করা উচিত নয়।

পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া

উচ্চরক্তচাপ, রক্ত জমাট বাঁধা, ডায়রিয়া, পেরিফেরাল এডেমা, হাইপারক্যালিমিয়া এবং বমি বমি ভাব হল রক্সাডুস্ট্যাটের পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া।

গর্ভাবস্থায় ও স্তন্যদানকালে ব্যবহার

রক্সাডুস্ট্যাট গুরুত্বপূর্ণ গর্ভাবস্থার ১ম, ২য় এবং ৩য় মাসে ব্যবহারের ফলে পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া প্রদর্শন করে। যে সমস্ত মহিলারা গর্ভবতী অথবা ব্রেস্টফিডিং করায় তাদের ক্ষেত্রে ব্যবহার করা উচিত নয়।

অন্য ঔষুধের সাথে প্রতিক্রিয়া

রক্সাডুস্ট্যাটের সাথে ফসফেট বাইন্ডারের প্রতিক্রিয়া থাকতে পারে যা রক্সাডুস্ট্যাটের এইউসি কে কমিয়ে দেয়। এই ঔষুধটি খেতে হবে ফসফেট বাইন্ডার খাওয়ার অন্তত ১ ঘন্টা আগে। রক্সাডুস্ট্যাটের সাথে আরও প্রতিক্রিয়া আছে জেমফিব্রোজিল অথবা প্রোবিনেসিডের যা রক্সাডুস্ট্যাটের এইউসি এবং সিম্যাক্স বাড়িয়ে দেয়।

| সমিশ্রণ  | বুন্দি   | সুপারিশ   |
|--|--|---|
| ফসফেট বাইন্ডার এবং মাল্টিজালেকট ক্যাটেনন (ল্যাহানাম কার্বনেট ব্যতীত) ধারণকারী অন্যান্য পণ্যগুলির সাথে রক্সাডুস্ট্যাট | রক্সাডুস্ট্যাট AUC ৬৭% এবং Cmax ৬৬% এবং ৫২% কমে যেতে পারে।   | ফসফেট বাইন্ডার বা অন্যান্য ঔষধী দ্রব্য বা মাল্টিজালেকট ক্যাটেননগুরু ঔষধের সাথে রক্সাডুস্ট্যাটকে কমপক্ষে ১ ঘন্টা পরে গ্রহণ করা উচিত। |
| জেমফিব্রোজিল (CYP2C8 এবং OATP1B1 ইনহিবিটর) বা প্রোবিনেসিড (UGT এবং AT1/OAT3 ইনহিবিটর) সহ রক্সাডুস্ট্যাট              | রক্সাডুস্ট্যাট AUC ২.৩ গুণ এবং Cmax ১.৪ গুণ বৃদ্ধি পেতে পারে | পর্যবেক্ষণের উপর ভিত্তি করে ডোজ সমন্বয় নিয়ম অনুসরণ করে রক্সাডুস্ট্যাট এর ডোজ সামঞ্জস্য করতে হবে।                                  |
| OATP1B1 বা BCRP সাবস্ট্রেটের (সিমক্সাস্ট্যাটিন, রোসুভাস্ট্যাটিন এবং আটোরভাস্ট্যাটিন) সাথে রক্সাডুস্ট্যাট             | AUC এবং Cmax বৃদ্ধি পেতে পারে।                               | পর্যবেক্ষণের উপর ভিত্তি করে ডোজ সমন্বয় নিয়ম অনুসরণ করে রক্সাডুস্ট্যাট এর ডোজ সামঞ্জস্য করতে হবে।                                  |

অতিমাত্রা

কোনো সুস্থ প্রাপ্তবয়সকে ঔষুধটি যখন ৫ মি. গ্রা./কেজি মাত্রায় (৫১০ মি. গ্রা.) ব্যবহার করা হয় তখন মাল্টিজালেকটোল পেনিন, হার্টের গতিবিধি বেড়ে যায়। রক্সাডুস্ট্যাট অতিরিক্ত সেবনের ফলে রক্তে হিমোগ্লোবিনের ঘনমাত্রা স্বাভাবিকের চেয়ে বেশি বেড়ে যায়।

সংরক্ষণ

৩০°সেন্টিগ্রেড তাপমাত্রার নিচে, ঠাণ্ডা, শুষ্ক স্থানে, সংরক্ষণ করুন। সকল ঔষুধ শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

সরবরাহ

রেনোফিক্স ২০ ট্যাবলেটঃ প্রতি বাক্সে আছে ১২০ টি ট্যাবলেট অ্যালু-অ্যালু ব্লিস্টার প্যাকে।

রেনোফিক্স ৫০ ট্যাবলেটঃ প্রতি বাক্সে আছে ১২০ টি ট্যাবলেট অ্যালু-অ্যালু ব্লিস্টার প্যাকে।

প্রস্তুতকারক:

এভারেস্ট ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড  
বিসিক শিল্প এলাকা, কাঁচপুর, নারায়ণগঞ্জ, বাংলাদেশ