

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

15.10.2020 № 2338

Реєстраційне посвідчення

№ UA/18386/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СЕВЕЛАМЕР
SEVELAMER

Склад:

діюча речовина: севеламер;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить севеламеру гідрохлориду 800 мг;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, стеаринова кислота, вода очищена;

суміш для покриття: полівініловий спирт, поліетиленгліколь (макрогол), тальк, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору, овальної форми із двоопуклою поверхнею.

Фармакотерапевтична група.

Лікарські засоби для лікування гіперкаліємії та гіперфосфатемії.

Код АТХ V03AE02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб містить севеламер – фосфатозв'язуючий полімер, що не абсорбується і не містить металів та кальцію. Севеламер містить численні аміни, відокремлені одним атомом вуглецю від основного ланцюга полімеру, які приєднують протон у шлунку. Ці аміни з приєднаним протоном зв'язують негативно заряджені іони, такі як фосфат із їжі, в кишечнику. Завдяки зв'язуванню фосфату в шлунково-кишковому тракті та зменшенню абсорбції севеламер знижує концентрацію фосфату в сироватці крові.

У клінічних випробуваннях показано, що севеламер є ефективним для зниження рівня фосфору в сироватці крові у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі.

Севеламер зменшує частоту виникнення у пацієнтів епізодів гіперкальціємії порівняно з пацієнтами, які застосовують фосфатозв'язуючі сполуки на основі кальцію, ймовірно тому, що сам продукт не містить кальцію. Вплив севеламеру на рівень фосфору і кальцію, як було показано, підтримувався впродовж усього дослідження з однорічним подальшим спостереженням.

Севеламер зв'язував жовчні кислоти в експериментальних моделях на тваринах *in vitro* та *in vivo*. Зв'язування жовчних кислот за допомогою іонообмінних смол є загальноновизнаним методом зниження холестерину крові. У клінічних дослідженнях севеламеру середній рівень як загального холестерину, так і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) знижувався на 15–31 %. Зниження холестерину спостерігалось через 2 тижні

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Олеаф *М*

лікування і зберігалось при довготривалому лікуванні. Рівні тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛВПСЦ) і альбуміну не змінювалися при лікуванні севеламером.

У клінічних дослідженнях із залученням пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, севеламер не мав клінічно значущого впливу на інтактний паратиреоїдний гормон (ПТГГ). Проте у 12-тижневому дослідженні із залученням пацієнтів, які перебували на перитонеальному діалізі, спостерігалось відносно зниження рівня ПТГГ порівняно з пацієнтами, які отримували кальцію ацетат. Пацієнти із вторинним гіперпаратиреозом повинні приймати Севеламер у комплексному лікуванні, яке може включати додатковий кальцій, 1,25-дигідроксивітамін D₃ або один із його аналогів для зниження рівня ПТГГ.

У клінічному випробуванні тривалістю один рік севеламер не чинив несприятливого впливу на мінералізацію кісток порівняно з карбонатом кальцію.

Фармакокінетика.

Севеламеру гідрохлорид не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, про що свідчать результати фармакокінетичного дослідження одноразової дози у здорових добровольців. Фармакокінетичні дослідження не проводились у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Севеламер показаний для лікування гіперфосфатемії у дорослих пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі.

Севеламер показаний до застосування в складі комплексної терапії, що включає кальцієву добавку, 1,25-дигідроксивітамін D₃ або один із його аналогів для контролю розвитку ниркової остеодистрофії.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин.

Гіпофосфатемія.

Кишкова непрохідність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Діаліз.

Дослідження взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами у пацієнтів, які перебувають на діалізі, не проводилися.

Ципрофлоксацин.

У дослідженнях взаємодії із залученням здорових добровольців севеламеру гідрохлорид знижував біодоступність ципрофлоксацину приблизно на 50 % при супутньому застосуванні. Отже, Севеламер не слід приймати одночасно з ципрофлоксацином.

Протиаритмічні та протисудомні лікарські засоби.

Пацієнти, які приймають протиаритмічні лікарські засоби для контролю аритмій та протисудомні лікарські засоби для запобігання судомам, до клінічних досліджень не залучалися. Тому слід з обережністю призначати Севеламер пацієнтам, які приймають протиаритмічні та протисудомні лікарські засоби.

Левотироксин.

Під час постмаркетингового спостереження було зареєстровано дуже рідкісні випадки підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у пацієнтів, які одночасно приймали севеламеру гідрохлорид та левотироксин. Рекомендований ретельний моніторинг рівня ТТГ у пацієнтів, які отримують обидва лікарські засоби.

Застосування циклоспорину, мофетилу мікофенолату і такролімусу пацієнтам, які перенесли трансплантацію.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Olaf

У хворих, які перенесли трансплантацію органів, при одночасному застосуванні севеламеру гідрохлориду та циклоспорину, мофетилу мікофенолату та такролімусу спостерігалось зниження рівнів цих препаратів, однак без будь-яких клінічних наслідків (наприклад, відторгнення трансплантата). Можливість взаємодії не може бути виключена, тому необхідно ретельно контролювати концентрацію мофетилу мікофенолату, циклоспорину та такролімусу у крові протягом їх застосування у комбінації та після відміни.

Дигоксин, варфарин, еналаприл та метопролол.

У дослідженнях взаємодії лікарського засобу за участю здорових добровольців севеламеру гідрохлорид не мав впливу на біодоступність дигоксину, варфарину, еналаприлу та метопрололу.

Інгібітори протонної помпи.

Під час післяреєстраційного застосування надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки підвищення рівня фосфатів у пацієнтів, які приймали інгібітори протонної помпи разом із севеламеру гідрохлоридом.

Біологічна доступність.

Севеламер не абсорбується та може впливати на біодоступність інших лікарських засобів. При застосуванні будь-якого лікарського засобу, коли зниження біодоступності може мати клінічно значущий вплив на безпеку та ефективність, цей лікарський засіб слід приймати не менше ніж за 1 годину до або через 3 години після застосування Севеламеру. В іншому разі лікар повинен розглянути необхідність моніторингу рівня цих препаратів у крові.

Особливості застосування.

Ефективність та безпеку севеламеру не вивчали у пацієнтів:

- з порушенням ковтання;
- з активним запальним захворюванням кишечника;
- з розладами моторики шлунково-кишкового тракту, включаючи нелікований або тяжкий парез шлунка, затримку шлункового вмісту та нерегулярну дефекацію;
- які мають в анамнезі серйозні операції на шлунково-кишковому тракті.

Тому таким пацієнтам Севеламер слід застосовувати з обережністю.

Кишкова обструкція та повна і часткова непрохідність.

Дуже рідко спостерігалися кишкова обструкція та повна або часткова непрохідність кишечника у пацієнтів протягом лікування севеламеру гідрохлоридом. Провісником цього симптому може бути запор. Пацієнти із запором повинні перебувати під ретельним спостереженням під час лікування препаратом. Слід переглянути доцільність терапії Севеламером у пацієнтів, у яких розвивається тяжкий запор або симптоми інших тяжких шлунково-кишкових розладів.

Жиророзчинні вітаміни.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) може спостерігатися низький рівень вітамінів А, D, E і К, залежно від харчового раціону та тяжкості захворювання. Не виключається, що Севеламер може зв'язувати жиророзчинні вітаміни, що містяться у спожитій їжі. Тому у пацієнтів, які не приймають ці вітаміни додатково, потрібно контролювати рівні вітамінів А, D, E та оцінювати рівень вітаміну К за допомогою визначення тромбoplastинового часу і, якщо необхідно, додавати ці вітаміни відповідно до рекомендацій.

Рекомендується здійснювати додатковий моніторинг рівня жиророзчинних вітамінів та фолієвої кислоти у пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі, оскільки під час клінічного дослідження рівень вітамінів А, D, E і К у таких пацієнтів не вимірювався.

Дефіцит фолатів.

На сьогоднішні дані щодо можливості дефіциту солей фолієвої кислоти при довготривалій терапії севеламером недостатньо.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Ollaf

Гіпокальціємія/гіперкальціємія.

У пацієнтів із ХНН може розвинутися гіпокальціємія або гіперкальціємія. Севеламер не містить кальцію. Рівень кальцію в сироватці крові необхідно регулярно контролювати, і у разі розвитку гіпокальціємії слід призначити елементарний кальцій.

Метаболічний ацидоз.

Пацієнти із хронічною нирковою недостатністю схильні до розвитку метаболічного ацидозу. В ряді досліджень при переході від інших фосфатозв'язуючих препаратів до севеламеру спостерігалось посилення ацидозу, нижчий рівень бікарбонату визначався у пацієнтів, які отримували севеламер, порівняно з пацієнтами, які отримували фосфатозв'язуючі препарати на основі кальцію. Тому рекомендується ретельний моніторинг рівня бікарбонатів у сироватці крові.

Перитоніт.

У пацієнтів, які перебувають на діалізі, існують певні ризики розвитку інфекції, характерні для виду діалізу. Перитоніт є відомим ускладненням у пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі (ПД). У клінічному дослідженні із застосуванням севеламеру гідрохлориду було зареєстровано ряд випадків перитоніту. Тому слід здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів, які перебувають на ПД, щоб гарантувати надійне застосування відповідного асептичного методу з оперативним розпізнаванням та лікуванням будь-яких ознак та симптомів, пов'язаних із перитонітом.

Утруднене ковтання та задуха.

Находили нечасті повідомлення про утруднене ковтання таблеток севеламеру. Більшість із цих випадків спостерігалися у пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як розлади ковтання або патологічні зміни з боку стравоходу. Пацієнтам з утрудненим ковтанням лікарський засіб Севеламер слід застосовувати з обережністю.

Гіпотиреоз.

Рекомендується здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів з гіпотиреозом, котрі сумісно приймають севеламеру гідрохлорид і левотироксин.

Тривале застосування.

Оскільки дані про застосування севеламеру протягом одного року ще не доступні, потенційне поглинання та накопичення севеламеру під час тривалого лікування не можна повністю виключити.

Гіперпаратиреоз.

Севеламер не показаний для контролю гіперпаратиреозу. Пацієнтам із вторинним гіперпаратиреозом препарат потрібно застосовувати в комплексній терапії, яка може включати добавки кальцію, 1,25-дигідроксивітаміну D₃ або одного з його аналогів для зниження рівня ППТГ.

Хлорид сироватки.

Вміст хлориду в сироватці може збільшуватися під час лікування Севеламером, оскільки хлорид може обмінюватися на фосфор у просвіті кишечника. Хоча в клінічних дослідженнях не спостерігалось значного підвищення рівня хлориду в сироватці, цей показник потрібно контролювати, як це робиться при рутинному спостереженні за пацієнтами, що перебувають на діалізі.

Запальні шлунково-кишкові розлади.

У науковій літературі описано випадки серйозних запальних захворювань різних відділів шлунково-кишкового тракту (включаючи серйозні ускладнення, такі як кровотеча, перфорація, виразки, некрози, коліт, затримка калових мас у товстій і сліпій кишці), пов'язані з наявністю кристалів севеламеру. Однак причинно-наслідковий зв'язок між кристалами севеламеру та розвитком таких розладів не був установлений. Доцільність лікування севеламеру гідрохлоридом слід повторно оцінити в пацієнтів, у яких розвиваються серйозні шлунково-кишкові симптоми.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного дос'є

Handwritten signature and initials

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження з безпеки застосування у вагітних не проводились. В дослідженнях на тваринах не було отримано даних щодо фетотоксичності та ембріональної токсичності севеламеру. Севеламер може бути призначений вагітним жінкам виключно у разі крайньої необхідності і після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик для матері та плода.

Період годування груддю.

Безпека застосування севеламеру гідрохлориду не встановлена у жінок, що годують груддю. Севеламер слід застосовувати жінкам, що годують груддю, лише в разі явної необхідності. Рішення про продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення застосування лікарського засобу слід приймати, зважаючи на користь грудного годування для дитини та користь терапії для матері.

Фертильність.

Дані щодо впливу севеламеру на фертильність у людини відсутні. Дослідження на тваринах показали, що севеламер не призводить до зниження фертильності у самців або самиць тварин при застосуванні доз, що є еквівалентними подвійній максимальній дозі, яку застосовували у клінічних дослідженнях (13 г/добу), у перерахуванні на відносну площу поверхні тіла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Севеламер не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дози.

Початкова доза.

Рекомендована початкова доза севеламеру гідрохлориду становить 2,4 г або 4,8 г на добу залежно від клінічних потреб та рівня вмісту фосфору в сироватці крові. Севеламер слід приймати 3 рази на добу під час вживання їжі.

Таблиця 1

Рівень фосфату в сироватці крові пацієнтів	Початкова доза таблеток Севеламер
1,76–2,42 ммоль/л (5,5–7,5 мг/дл)	1 таблетка 3 рази на день
>2,42 ммоль/л (>7,5 мг/дл)	2 таблетки 3 рази на день

Пацієнтам, які раніше приймали фосфатозв'язуючі препарати, Севеламер слід застосовувати, поступово збільшуючи дозу по 1 г, з моніторингом рівня фосфору в сироватці крові, щоб гарантувати застосування оптимальної щоденної дози.

Титрування та підтримувальна доза.

Рівень фосфору в сироватці крові слід ретельно контролювати та титрувати дозу севеламеру гідрохлориду по 0,8 г 3 рази на добу (2,4 г/добу) з метою зниження фосфату сироватки крові до 1,76 ммоль/л (5,5 мг/дл) або менше. Фосфат сироватки слід контролювати кожні два-три тижні до досягнення стабільного рівня та регулярно після цього.

Діапазон доз може змінюватись від 1 до 5 таблеток по 800 мг на прийом їжі, а добова доза, як очікується, повинна становити в середньому близько 7 г севеламеру.

Порушення функції нирок

Безпека та ефективність севеламеру гідрохлориду не встановлена у пацієнтів з ХНН, які не перебувають на діалізі.

Спосіб застосування

Таблетки Севеламер призначені для перорального застосування.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Olaf

Пацієнтам слід приймати Севеламер під час їжі та дотримуватися призначеної їм дієти. Таблетки слід ковтати цілими, не подрібнюючи та не розжовуючи.

Діти.

Безпека та ефективність лікарського засобу Севеламер у пацієнтів віком до 18 років не вивчалися.

Передозування.

Севеламер застосовували здоровим добровольцям у дозах до 14 г, що еквівалентно 17 таблеткам по 800 мг, на день протягом восьми днів без небажаних ефектів.

Побічні реакції.

Усі побічні реакції, які найчастіше зустрічалися (≥ 5 % пацієнтів), були класифіковані як розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Безпека севеламеру вивчалася у ході клінічних досліджень за участю 244 пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, при тривалості лікування до 54 тижнів та 97 пацієнтів, що перебували на перитонеальному діалізі, при тривалості лікування 12 тижнів.

Побічні реакції, які виникали під час клінічних досліджень або про які за власним бажанням повідомляли пацієнти під час післяреєстраційного застосування лікарського засобу, наведені в таблиці згідно з частотою виникнення: дуже часті (≥1/10), часті (від ≥1/100 до <1/10), нечасті (від ≥1/1000 до <1/100), поодинокі (від ≥1/10000 до <1/1000), рідкісні (<1/10000), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 2

Системи органів за MedDRA	Дуже часті	Часті	Нечасті	Рідкісні	Частота невідома
З боку імунної системи				Підвищена чутливість*	
З боку метаболізму та обміну речовин			Ацидоз, підвищення рівня хлоридів крові		
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання,	Діарея, диспепсія, метеоризм, біль у верхній частині живота, запори			Біль у животі, кишкова непрохідність, часткова кишкова непрохідність, дивертикуліт, перфорація кишечника ¹ , шлунково-кишкові кровотечі* ¹ , виразка кишечника* ¹ , шлунково-кишковий

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

					некроз* ¹ , коліт* ¹ , затримка калових мас в кишечнику* ¹
З боку шкіри та підшкірних тканин					Свербіж, висипання
Дослідження					Відкладення кристалів у кишечнику* ¹

* Постмаркетинговий досвід застосування севеламеру гідрохлориду.

¹ Застереження щодо розладів з боку шлунково-кишкового тракту див. у розділі «Особливості застосування».

Повідомлення про небажані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через систему фармаконагляду.

Термін придатності. 1 рік.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 18 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Дата останнього перегляду.

Шевченко Ігор
Юрченко

13.08.2020

lw

Olga

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є