

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Севеламер Сандоз 800 mg филмирани таблетки  
Sevelamer Sandoz 800 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 800 mg севеламер карбонат (*sevelamer carbonate*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 286,25 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Овална (20 mm x 7 mm), бяла до почти бели филмирани таблетки без делителни линии. Таблетките са с вдлъбнато релефно означение 'SVL' от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Севеламер Сандоз е показан за контролиране на хиперфосфатемия при възрастни пациенти, подложени на хемодиализа или перитонеална диализа.

Севеламер Сандоз също така е показан за контролиране на хиперфосфатемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване, които не са на диализа, със серумен фосфор > 1,78 mmol/l.

Севеламер Сандоз трябва да се използва в контекста на многостранен терапевтичен подход, който може да включва калциева добавка, 1,25-дихидрокси витамин D<sub>3</sub> или един от неговите аналози за контролиране на развитието на бъбречна костна болест.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Стартова доза:

Препоръчваната стартова доза севеламер карбонат е 2,4 g или 4,8 g на ден, определена на базата на клиничните нужди и нивото на серумния фосфор. Севеламер Сандоз трябва да се приема три пъти дневно с храната.

Ниво на серумния фосфор при пациентите	Обща дневна доза на севеламер карбонат, която да се приема с храната на ден
1,78 – 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	2,4 g
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	4,8 g*

\* Плюс последващо титриране съгласно указанията

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140326
Разрешение №	30512 / 11-08-2015
Одобрение №	/



При пациенти, които преди това са приемали фосфат-свързващи препарати (севеламер хидрохлорид или такива на калциева основа), Севеламер Сандоз трябва да се прилага на база грам за грам с проследяване на нивата на серумния фосфор за осигуряване на оптимални дневни дози.

#### Титриране и поддържане

Нивата на серумния фосфор трябва да се следят и дозата на севеламер карбонат да се титрира на всеки 2-4 седмици до достигане на приемливо ниво на серумния фосфор с извършване на редовно мониториране след това.

Пациентите, приемащи Севеламер Сандоз, трябва да се придържат към предписаните им диети.

В клиничната практика лечението ще бъде непрекъснато, базирано на нуждата за контролиране на нивата на серумния фосфор, като се очаква дневната доза да бъде средно около 6 g на ден.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Севеламер Сандоз не е установена при деца на възраст под 18 години.

Не се препоръчва употребата на Севеламер Сандоз при деца на възраст под 18 години.

#### Начин на приложение

Таблетките трябва да се гълтат цели и не трябва да се стриват, дъвчат или чупят на парчета преди прием.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Хипофосфатемия
- Чревна непроходимост

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Ефикасността и безопасността на Севеламер Сандоз не са проучени при деца на възраст под 18 години.

Безопасността и ефикасността на Севеламер Сандоз не са установени при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване, които не са на диализа, със серумен фосфор < 1,78 mmol/l. Поради това понастоящем Севеламер Сандоз не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Безопасността и ефикасността на Севеламер Сандоз не са установени при пациенти със следните нарушения:

- дисфагия
- нарушения в гълтането
- тежки стомашно-чревни нарушения в мотилитета, в т.ч. нелекувана или тежка гастропареза,
- ретенция на стомашно съдържимо и абнормно или нередовно изпразване на червата
- активно възпалително заболяване на червата
- сериозна стомашно-чревна операция

Следователно е необходимо повишено внимание, когато Севеламер Сандоз се прилага при пациенти с такива нарушения.

#### Чревна непроходимост и илеус/субилеус

В много редки случаи са наблюдавани чревна непроходимост и илеус/субилеус при пациенти по време на лечение със севеламер хидрохлорид, който съдържа същия активен радикал като севеламер карбонат. Констипацията може да бъде предхождащ симптом. Пациентите с констипация трябва да



се наблюдават внимателно, докато се лекуват със Севеламер Сандоз. Лечението със Севеламер Сандоз трябва да се преразгледа при пациентите, които развият тежка констипация или други сериозни стомашно-чревни симптоми.

#### Мастноразтворими витамини

При пациентите с ХБЗ може да се получи понижаване на нивата на мастноразтворимите витамини А, D, Е и К в зависимост от приеманите храни и тежестта на заболяването им. Не може да се изключи възможността Севеламер Сандоз да се свързва с мастноразтворимите витамини, съдържащи се в приетата храна. При пациенти, които не приемат добавки с витамини, но са на севеламер, състоянието по отношение на серумните витамини А, D, Е и К трябва да се проверява редовно. Препоръчва се да се дават витаминни добавки, ако е необходимо. На пациентите с ХБЗ, които не са подложени на диализа, се препоръчва да се дават добавки с витамин D (около 400 IU естествен витамин D дневно), които може да са част от мултивитаминния препарат, които да се приема отделно от дозата на Севеламер Сандоз. При пациенти, подложени на перитонеална диализа, се препоръчва допълнително проследяване на мастноразтворимите витамини и фолиевата киселина, тъй като нивата на витамин А, D, Е и К при тези пациенти не са измервани при клинично проучване.

#### Фолатна недостатъчност

Понастоящем няма достатъчно данни за изключване на възможността от фолатна недостатъчност при продължително лечение със Севеламер Сандоз.

#### Хипокалциемия/хиперкалциемия

Пациентите с ХБЗ могат да развият хипокалциемия или хиперкалциемия. Севеламер Сандоз не съдържа калций. Следователно серумните нива на калция трябва да се проследяват редовно и, ако е необходимо, да се дава елементарен калций под формата на добавка.

#### Метаболитна ацидоза

Пациентите с хронично бъбречно заболяване са предразположени към развитие на метаболитна ацидоза. Поради това, като част от добрата клинична практика, се препоръчва проследяване на нивата на серумния бикарбонат.

#### Перитонит

Пациентите, подложени на диализа, са изложени на определени рискове за инфекция, специфични за начина на диализа. Перитонитът е известно усложнение при пациенти, получаващи перитонеална диализа, и при клинично проучване със севеламер хидрохлорид са съобщени по-голям брой случаи на перитонит в групата на севеламер, отколкото в контролната група. Пациентите на перитонеална диализа трябва да се наблюдават внимателно за осигуряване на правилна употреба на подходяща асептична техника с навременно разпознаване и лечение на признаците и симптомите, свързани с перитонита.

#### Затруднения при гълтане и задавяне

Докладвани са нечести съобщения за затруднено преглъщане на таблетките Севеламер Сандоз. Много от тези пациенти са със съпътстващи състояния, включително нарушения на гълтането или аномалии на хранопровода. Трябва да се внимава, когато се използва Севеламер Сандоз при пациенти със затруднения при гълтане. Обмислете приложение на Севеламер Сандоз прах за перорална суспензия при пациенти с анамнеза за затруднено гълтане.

#### Антиаритмични и противогърчови лекарствени продукти

Изисква се повишено внимание, когато се предписва Севеламер Сандоз на пациенти, които приемат и антиаритмични, и противогърчови лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

#### Хипотиреоидизъм

Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите с хипотиреоидизъм, получаващи едновременно севеламер карбонат и левотироксин (вж. точка 4.5).

#### Дългосрочно хронично лечение



При едногодишно клинично проучване не са получени данни за акумулиране на севеламер. Възможността за абсорбиране и акумулиране на севеламер по време на продължително хронично лечение (> една година) обаче не може да се изключи напълно (вж. точка 5.2).

#### Хиперпаратиреоидизъм

Севеламер Сандоз не е показан за контролиране на хиперпаратиреоидизъм. При пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм Севеламер Сандоз трябва да се използва в контекста на многостранен терапевтичен подход, който може да включва калций под формата на добавки, 1,25-дихидрокси витамин D<sub>3</sub> или един от неговите аналози за понижаване на нивата на интактния паратиреоиден хормон (iPTH).

#### Непоносимост към лактоза

Таблетките Севеламер Сандоз съдържат лактоза и поради тази причина не трябва да се прилагат при пациенти с рядко срещаните наследствени заболявания - непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не се провеждани проучвания за взаимодействията при пациенти на диализа.

При проучвания за взаимодействия при здрави доброволци севеламер хидрохлорид, който съдържа същия активен радикал като Севеламер Сандоз, намалява бионаличността на ципрофлоксацин с около 50%, когато се прилага едновременно със севеламер хидрохлорид при проучване с прием на еднократна доза. Следователно Севеламер Сандоз не трябва да се приема едновременно с ципрофлоксацин.

Съобщени са намалени нива на циклоспорин, микофенолат мофетил и такролимус при пациенти с трансплантация, когато се прилагат едновременно със севеламер хидрохлорид, без клинични последици (т.е. отхвърляне на присадката). Възможността за взаимодействие не може да бъде изключена и трябва да се обмисли внимателно проследяване на концентрациите на циклоспорин, микофенолат мофетил и такролимус в кръвта по време на прилагането в комбинация и след прекратяването ѝ.

Съобщени са много редки случаи на хипотиреоидизъм при пациенти, приемащи едновременно севеламер хидрохлорид, който съдържа същия активен радикал като севеламер карбонат, и левотироксин. Поради това се препоръчва внимателното проследяване на нивата на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH) при пациенти, получаващи севеламер карбонат и левотироксин.

Пациенти, които приемат антиаритмични лекарствени продукти за контрол на аритмии и противогърчови средства за контрол на гърчове, са изключвани от клинични проучвания. Изисква се повишено внимание, когато се предписва Севеламер Сандоз на пациенти, които приемат и тези лекарствени продукти.

В проучвания за взаимодействията при здрави доброволци севеламер хидрохлорид, който съдържа същия активен радикал като Севеламер Сандоз, не повлиява бионаличността на дигоксин, варфарин, еналаприл или метопролол.

Севеламер Сандоз не се абсорбира и може да повлияе бионаличността на други лекарствени продукти. Когато се прилага лекарствен продукт, при който намаляването на бионаличността може да окаже клинично значим ефект върху безопасността и ефикасността, той трябва да се прилага най-малко един час преди или три часа след Севеламер Сандоз, или лекарят трябва да обмисли проследяване на кръвните нива.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност



Няма данни за употребата на севеламер при бременни жени. Проучванията при животни показват известна репродуктивна токсичност, когато севеламер се прилага при плъхове във високи дози (вж. точка 5.3). Доказано е също така, че севеламер намалява абсорбирането на няколко витамина, в т.ч. фолиева киселина (вж. точки 4.4 и 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Севеламер Сандоз трябва да се прилага при бременни жени само в случай на категорична необходимост и след провеждане на внимателен анализ на съотношението риск/полза както за майката, така и за фетуса.

#### Кърмене

Не е известно дали севеламер се екскретира в човешката кърма. Фактът, че по природа севеламер е неабсорбиращ се, показва, че екскретирането на севеламер в човешката кърма е малко вероятно. Вземането на решението дали са се продължи/спре кърменето или да се продължи/спре терапията с Севеламер Сандоз трябва да се извърши, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението със Севеламер Сандоз за майката.

#### Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на севеламер върху фертилитета при хора. Проучванията върху животни са показали, че севеламер не уврежда фертилитета на мъжки или женски плъхове при експозиции на доза, еквивалентна на дозата при хора въз основа на сравнение на относителната телесна повърхност, която е два пъти максималната доза 13 g/ден, използвана при клинично проучване.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на севеламер (под формата както на карбонатни, така и на хидрохлоридни соли) е изследвана при многобройни клинични проучвания, включващи общо 969 пациенти на хемодиализа с продължителност на лечението от 4 до 50 седмици (724 пациенти, лекувани със севеламер хидрохлорид, и 245 със севеламер карбонат), 97 пациенти на перитонеална диализа с продължителност на лечението от 12 седмици (всички лекувани със севеламер хидрохлорид) и 128 пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, с продължителност на лечението от 8 до 12 седмици (79 пациенти, лекувани със севеламер хидрохлорид, и 49 със севеламер карбонат).

##### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани реакции ( $\geq 5\%$  от пациентите), които са възможно или вероятно свързани със севеламер, са всичките в системно-органичния клас на стомашно-чревните нарушения. Повечето от тези нежелани реакции са леки до умерени по интензивност. Данните от тези проучвания, възможно или вероятно свързани със севеламер, са изброени по честота в таблицата по-долу. Честотата на съобщаване е класифицирана като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Резюме на нежеланите лекарствени реакции под формата на таблица

<b>Стомашно-чревни нарушения</b>
<b>Много чести:</b> Гадене, повръщане, болка в горната част на корема, констипация
<b>Чести:</b> Диария, диспепсия, метеоризъм, коремна болка

**Постмаркетингов опит:** В периода на използване след разрешаване за употреба са съобщени за случаи на сърбеж, обрив, чревна непроходимост, илеус/субилеус и чревна перфорация в хода на лечение със севеламер.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции



Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Севеламер хидрохлорид, който съдържа същия активен радикал като севеламер карбонат, е прилаган на здрави доброволци в дози до 14 грама на ден за осем дни без поява на нежелани реакции. При пациенти с ХБЗ изследваната максимална средна дневна доза е 14,4 грама севеламер карбонат, приеман в единична дневна доза.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на хиперфосфатемия. АТС код: V03A E02.

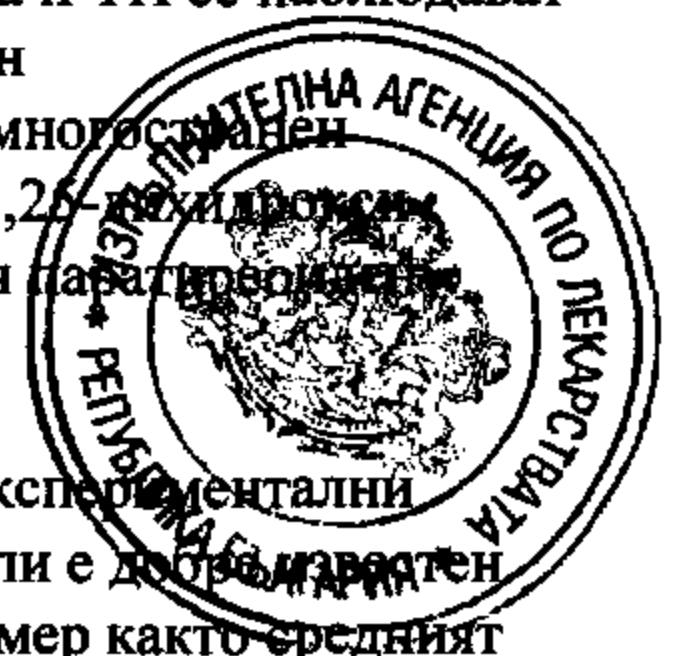
Севеламер Сандоз съдържа севеламер, неабсорбиращ се фосфат-свързващ полимер, който е кръстосано свързан и не съдържа метал или калций. Севеламер съдържа множество амини, разделени с един въглероден атом от полимерната верига, които стават протонирани в стомаха. Тези протонирани амини се свързват с отрицателно заредени йони, като приет с храната фосфат в червата. Чрез свързване на фосфата в стомашно-чревния тракт и намаляване на абсорбирането севеламер понижава концентрацията на фосфор в серума. Винаги е необходимо редовно проследяване на нивата на серумния фосфор по време на прилагане на фосфат-свързващ препарат.

В две рандомизирани, кросовър клинични проучвания е доказано, че севеламер карбонат както таблетки, така и под формата на прах, когато се прилага три пъти дневно, е терапевтично еквивалентен на севеламер хидрохлорид и следователно ефективен за контролиране на серумния фосфор при пациенти с ХБЗ на хемодиализа.

Първото проучване показва, че севеламер карбонат таблетки, прилаган три пъти дневно, е еквивалентен на севеламер хидрохлорид таблетки, прилаган три пъти дневно при 79 пациенти на хемодиализа, лекувани в продължение на два рандомизирани 8-седмични периода на лечение (средните претеглени за време стойности на серумния фосфор са  $1,5 \pm 0,3$  mmol/l както за севеламер карбонат, така и за севеламер хидрохлорид). Второто проучване демонстрира, че севеламер карбонат прах, прилаган три пъти дневно, е еквивалентен на севеламер хидрохлорид таблетки, прилаган три пъти дневно, при 31 пациенти с хиперфосфатемия (дефинирана като нива на серумния фосфор  $\geq 1,78$  mmol/l), подложени на хемодиализа, в продължение на два рандомизирани 4-седмични периода на лечение (средните претеглени за време стойности на серумния фосфор са  $1,6 \pm 0,5$  mmol/l за севеламер карбонат прах и  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l за севеламер хидрохлорид таблетки).

При клинични проучвания с пациенти на хемодиализа севеламер самостоятелно няма постоянен и клинично значим ефект върху серумния интактен паратиреоиден хормон (iPTH). В 12-седмично проучване, включващо пациенти на перитонеална диализа, сходни понижения на iPTH се наблюдават при сравнение с пациенти, получаващи калциев ацетат. При пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм Севеламер Сандоз трябва да се използва в контекста на многостранен терапевтичен подход, който може да включва калций под формата на добавки, 1,25-дихидроксистероид витамин D3 или един от неговите аналози за понижаване на нивата на интактния паратиреоиден хормон (iPTH).

Доказано е, че севеламер се свързва с жлъчните киселини *in vitro* и *in vivo* при експериментални животински модели. Свързването на жлъчните киселини чрез йонообменни смоли е добре известен метод за намаляване на холестерола в кръвта. В клинични проучвания на севеламер както средният



общ холестерол, така и LDL холестеролът намалява с 15-39%. Понижаването на холестерола се наблюдава след 2-седмично лечение и се поддържа с продължително лечение. Нивата на триглицеридите, HDL холестерола и албумина не се променят след лечение със севеламер.

Тъй като севеламер се свързва с жлъчните киселини, той може да повлиява абсорбирането на мастно разтворими витамини като А, D, Е и К.

Севеламер не съдържа калций и намалява честотата на епизодите на хиперкалциемия в сравнение с пациенти, използващи само фосфат-свързващи препарати на калциева основа. Доказано е, че ефектите на севеламер върху фосфора и калция се поддържат в хода на проучване с проследяване в продължение на една година. Тази информация е получена от проучвания, при които е използван севеламер хидрохлорид.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Не са провеждани фармакокинетични проучвания със севеламер карбонат. Севеламер хидрохлорид, който съдържа същия активен радикал като севеламер карбонат, не се абсорбира от стомашно-чревния тракт, което е потвърдено чрез проучване за абсорбирането при здрави доброволци.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за севеламер не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане или генотоксичност.

Проведени са проучвания за карциногенност с перорален севеламер хидрохлорид при мишки (доза до 9 g/kg/ден) и плъхове (0,3, 1 или 3 g/kg/ден). Наблюдава се увеличена честота на преходноклетъчен папилом на пикочния мехур при мъжки плъхове в групата на висока доза (човешката еквивалентна доза е двукратната максимална доза при клинични проучвания от 14,4 g). Няма увеличена честота натумори, наблюдавани при мишки (човешката еквивалентна доза е 3-кратната максимална доза при клинични проучвания).

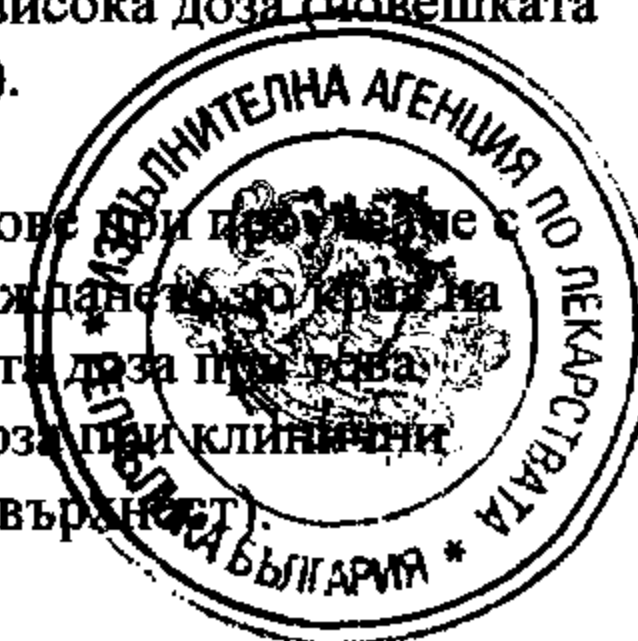
При *in vitro* цитогенетичен тест с метаболитно активиране при бозайници севеламер хидрохлорид предизвиква статистически значимо увеличаване на броя на структурните хромозомни аберации. Севеламер хидрохлорид не показва мутагенност при бактериалния мутагенен тест на Ames.

При плъхове и кучета севеламер намалява абсорбирането на мастноразтворимите витамини D, Е и К (коагулационни фактори) и фолиева киселина.

Наблюдават се дефицити във вкостяването на скелета на няколко места при фетусите на женски плъхове, приемали севеламер в средни и високи дози (човешката еквивалентна доза е по-ниска от максималната доза при клинични проучвания от 14,4 g). Ефектите може да са вторични в резултат на изчерпването на витамин D.

При бременни зайци, получавали перорални дози севеламер хидрохлорид чрез гаваж по време на органогенеза, се наблюдава увеличаване на ранните резорбции в групата на висока доза (човешката еквивалентна доза е двукратната максимална доза при клинични изпитвания).

Севеламер хидрохлорид не уврежда фертилитета на мъжки или женски плъхове при продължително прилагане с храна, при което женските са третирани от 14-ия ден преди оплождането до края на бременността, а мъжките са третирани за 28 дни преди оплождането. Най-високата доза при това проучване е 4,5 g/kg/ден (човешка еквивалентна доза 2 пъти максималната доза при клинични проучвания от 13 g/ден въз основа на сравнение на относителната телесна повърхност).



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Колоиден безводен силициев диоксид

Цинков стеарат

#### Филмово покритие:

Хипромелоза

Диацитилирани моноглицериди

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

HDPE бутилки с полипропиленова капачка с по 180, 200 или 210 таблетки в бутилка (със или без външна опаковка).

Опаковка състояща се от две бутилки с по 180, 200 или 210 таблетки (две бутилки във външна опаковка).

Опаковка състояща се от три бутилки от 180, 200 или 210 таблетки (три бутилки във външна опаковка).

HDPE бутилки, съдържащи сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Kiron Pharmaceutica B.V.

Sterreschansweg 79

6522 GM NIJMEGEN

Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20140326





**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА  
УПОТРЕБА**

30/10/2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

07/2015

