МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ренвелла®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ренвелла®.

Международное непатентованное название: севеламер.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:

действующее вещество: севеламера карбонат безводный – 800 мг;

вспомогательные вещества: вода – 88,9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 157,8 мг, натрия хлорид – 3,2 мг, цинка стеарат – 2,1 мг;

пленочная оболочка: опадрай прозрачный – 36,8 мг (гипромеллоза 5 сПз – 38,5 %, гипромеллоза 15 сПз – 38,5 %, моноглицериды диацетилированные – 22,9 %, вода – 0,1 %);

черные чернила – < 0,01 % (вода – 49,0 %, краситель железа оксид черный (Е 172) – 22,0 %, изопропиловый спирт – 12,0 %, пропиленгликоль – 10,0 %, гипромеллоза 6сПз – 7,0 %).

Описание

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, с надписью RENVELA 800, нанесенной черными чернилами с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа: гиперфосфатемии средство лечения.

Код АТХ: V03AE02.

Фармакологические свойства

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
СОГЛАСОВАНО

Фармакодинамика

Активным веществом препарата Ренвелла® является севеламер – невсасывающийся в желудочно-кишечном тракте фосфатсвязывающий полимер, не содержащий металлов и кальция. Севеламер состоит из множества аминогрупп, отделенных одним атомом углерода от полимерного каркаса, которые протонируются в желудке. Эти протонированные аминогруппы связывают отрицательно заряженные ионы, такие как фосфаты, поступающие с пищей в кишечник. Севеламер связывает фосфаты в желудочно-кишечном тракте, уменьшает их всасывание и благодаря этому снижает концентрацию фосфора в сыворотке крови. При применении препаратов, связывающих фосфаты, необходимо регулярно контролировать концентрацию фосфора в сыворотке крови. Терапевтическая эквивалентность севеламера карбоната, применявшегося в виде таблеток и порошка 3 раза в сутки, и севеламера гидрохлорида, а, следовательно, и эффективность контроля концентрации фосфора в сыворотке крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, были показаны в двух рандомизированных перекрестных клинических исследованиях.

В первом исследовании с участием 79 пациентов, находившихся на гемодиализе и получавших лечение в рамках двух рандомизированных периодов продолжительностью 8 недель, было показано, что применение таблеток севеламера карбоната 3 раза в сутки эквивалентно применению таблеток севеламера гидрохлорида 3 раза в сутки (средневзвешенная во времени концентрация фосфора в сыворотке крови составила 1,5±0,3 ммоль/л как для группы, получавшей севеламера карбонат, так и для группы, получавшей севеламера гидрохлорид). Во втором исследовании с участием 31 пациента с гиперфосфатемией (концентрация фосфора в сыворотке крови ≥ 1,78 ммоль/л), находившихся на гемодиализе и получавших лечение в рамках двух рандомизированных периодов продолжительностью 4 недели, было показано,

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
СОГЛАСОВАНО

что применение севеламера карбоната в виде порошка 3 раза в сутки, эквивалентно применению севеламера гидрохлорида в виде таблеток 3 раза в сутки (средневзвешенная во времени концентрация фосфора в сыворотке крови составила 1,6±0,5 ммоль/л при приеме севеламера карбоната в виде порошка и 1,7±0,4 ммоль/л при приеме севеламера гидрохлорида в виде таблеток).

В клинических исследованиях с участием пациентов, находившихся на гемодиализе, монотерапия севеламером не оказывала стойкого и клинически значимого эффекта на уровень интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в сыворотке крови. С целью снижения уровня иПТГ у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом препарат Ренвелла® следует применять в составе комплексной терапии, которая может включать препараты кальция, 1,25-дигироксихолекальциферол (1,25-дигидроксивитамин D_3) или один из его аналогов.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на экспериментальных моделях животных было установлено, что севеламер связывает желчные кислоты. Связывание желчных кислот ионно-обменными смолами представляет собой один из основных методов снижения уровня холестерина в крови. В клинических исследованиях с применением севеламера было установлено снижение средних уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП на 15-39 %. Снижение уровня холестерина наблюдалось через 2 недели лечения и сохранялось при долгосрочном применении препарата. Уровни триглицеридов, холестерина ЛПВП и альбумина во время лечения севеламером не изменялись.

Севеламер связывает желчные кислоты, что может влиять на всасывание жирорастворимых витаминов, таких как A, D, E и K.

Севеламер не содержит кальций. На фоне его применения снижается частота возникновения гиперкальциемии по сравнению с таковой у пациентов, принимавших только связывающие фосфат препараты на основе кальция.

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
УТВЕРЖДЕНО

Способность севеламера гидрохлорида поддерживать уровни фосфора и кальция была показана в ходе исследования с последующим однолетним наблюдением.

Фармакокинетика

Исследований по изучению фармакокинетики севеламера карбоната не проводили. Севеламера гидрохлорид, содержащий такое же активное вещество, как и севеламера карбонат, не всасывается в желудочно-кишечном тракте, что было подтверждено в исследовании его всасывания с участием здоровых добровольцев.

В ходе однолетнего клинического исследования не было отмечено накопления севеламера. Однако нельзя полностью исключить возможное всасывание и накопление севеламера во время длительного лечения (более 1 года).

Показания к применению

Лечение и профилактика гиперфосфатемии у взрослых пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе.

Лечение и профилактика гиперфосфатемии у взрослых пациентов с хронической почечной недостаточностью, не получающих диализ, у которых концентрация фосфора в сыворотке крови составляет ≥ 1,78 ммоль/л.

Лечение и профилактика почечной остеодистрофии в составе комплексной терапии, которая может включать препараты кальция, 1,25-дигидроксихолекальциферол (1,25-дигидроксивитамин D_3) или один из его аналогов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Гипофосфатемия.
- Кишечная непроходимость.
- Детский возраст до 18 лет.

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003644 - 200516
СОГЛАСОВАНО

С осторожностью

При приеме препарата Ренвелла® следует соблюдать особую осторожность пациентам со следующими изменениями:

- дисфагия;
- нарушения глотания;
- тяжелые нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, включая нелеченый или тяжелый парез желудка, задержку опорожнения желудка и патологическую или нерегулярную перистальтику кишечника;
- воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения;
- обширные хирургические операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Также осторожность при лечении препаратом Ренвелла® следует соблюдать пациентам, принимающим антиаритмические и противосудорожные средства (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных о применении севеламера у беременных женщин не накоплено. В ходе исследований на животных была отмечена некоторая репродуктивная токсичность при введении крысам высоких доз севеламера. Также севеламер ухудшал всасывание некоторых витаминов, включая фолиевую кислоту (см. раздел «Особые указания»). Потенциальный риск для человека не установлен. Препарат Ренвелла® следует назначать беременным только в случае крайней необходимости и лишь после тщательной оценки соотношения риск/польза как для матери, так и для плода.

Период грудного вскармливания

Данных о проникновении севеламера в грудное молоко нет. Как известно, севеламер не всасывается в желудочно-кишечном тракте, что указывает на малую вероятность его проникновения в грудное молоко. Решение о

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
СОГЛАСОВАНО

прекращении/продолжении кормления грудью или же прекращении/продолжении лечения должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом Ренвелла® для матери.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза севеламера карбоната составляет 2,4 г или 4,8 г в сутки в зависимости от клинической необходимости и концентрации фосфора в сыворотке крови. Препарат принимают 3 раза в сутки во время еды.

Концентрация фосфора в сыворотке крови	Общая суточная доза севеламера карбоната при приеме 3 раза в сутки во время еды
1,78 – 2,42 ммоль/л (5,5 – 7,5 мг/дл)	2,4* г
> 2,42 ммоль/л (> 7,5 мг/дл)	4,8* г

* с последующим титрованием дозы согласно инструкции.

С целью подбора оптимальной суточной дозы для пациентов, ранее получавших связывающие фосфат препараты (севеламера гидрохлорид или препараты кальция), препарат Ренвелла® следует назначать из расчета один грамм на один грамм ранее применявшегося препарата с обязательным контролем концентрации фосфора в сыворотке крови.

Титрование и установление дозы

Необходимо контролировать концентрацию фосфора в сыворотке крови и титровать дозу севеламера карбоната каждые 2-4 недели до достижения приемлемого результата. После достижения оптимальной концентрации фосфора в сыворотке крови рекомендуется его дальнейшее регулярное измерение.

Пациентам, принимающим препарат Ренвелла®, следует соблюдать предписанную им диету.

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
СОГЛАСОВАНО

В клинической практике продолжительность лечения зависит от потребности в контроле концентрации фосфора в сыворотке крови, суточная доза в среднем составляет около 6 г/сутки.

Дети

Эффективность и безопасность препарата Ренвелла® у детей младше 18 лет не изучали. Прием препарата для данной популяции пациентов не рекомендован.

Способ применения

Внутрь во время еды.

Таблетки необходимо проглатывать целиком, не измельчая, не дробя на куски и не разжевывая.

Побочное действие

Данные клинических исследований

Безопасность севеламера (его карбонатных и гидрохлоридных солей) оценивали в ходе многочисленных клинических исследований, включавших 969 пациентов, находящихся на гемодиализе, при продолжительности лечения от 4 до 50 недель (724 пациента получали севеламера гидрохлорид, 245 – севеламера карбонат), 97 пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, при продолжительности лечения 12 недель (все пациенты получали севеламера гидрохлорид) и 128 пациентов с хронической почечной недостаточностью, не получавших диализ, при продолжительности лечения от 8 до 12 недель (79 пациентов получали севеламера гидрохлорид, 49 – севеламера карбонат).

Наиболее частые (≥ 5 % пациентов) нежелательные эффекты, возможно или вероятно связанные с приемом севеламера, принадлежали к группе нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Большинство нежелательных реакций по степени выраженности были слабыми или умеренными. Данные о возможно или вероятно связанных с севеламером нежелательных реакциях, полученные в ходе этих исследований, приведены в таблице ниже. Нежелательные реакции классифицированы по частоте встречаемости как

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
СОГЛАСОВАНО

очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1 000, <1/100), редко (≥ 1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту возникновения побочного явления не представляется возможным).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, запор.

Часто: диарея, диспепсия, метеоризм, боль в области живота.

В очень редких случаях (<1/10000) наблюдалась полная или частичная кишечная непроходимость во время лечения севеламера гидрохлоридом, который содержит такое же активное вещество, что и севеламера карбонат.

Опыт пострегистрационного применения

В ходе применения препарата после его регистрации были описаны случаи возникновения зуда, сыпи, гиперчувствительности, полной или частичной кишечной непроходимости и перфорации кишечника у пациентов, принимавших севеламер.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщали. Севеламера гидрохлорид, содержащий такое же активное вещество, что и севеламера карбонат, назначали здоровым добровольцам в дозе до 14 г в сутки в течение 8 дней, при этом никаких побочных эффектов не наблюдалось. У пациентов с хронической почечной недостаточностью максимальная суточная доза, применявшаяся в исследованиях, в среднем составляла 14,4 г севеламера карбоната в виде однократной суточной дозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

У пациентов, находящихся на диализе, взаимодействия севеламера с другими лекарственными средствами не изучали.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев было установлено, что севеламера гидрохлорид, который содержит такое же активное вещество, что и

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
СОГЛАСОВАНО

Ренвелла®, уменьшал биодоступность ципрофлоксацина приблизительно на 50 % при его одновременном однократном приеме. Таким образом, препарат Ренвелла® не следует принимать одновременно с ципрофлоксацином.

После трансплантации у пациентов было обнаружено снижение концентраций циклоспорина, микофенолата мофетила и такролимуса при совместном приеме с севеламера гидрохлоридом без каких-либо клинических последствий (например, отторжение трансплантата). Вероятность взаимодействия нельзя исключить, поэтому необходимо тщательно контролировать концентрации циклоспорина, микофенолата мофетила и такролимуса в крови во время применения указанной комбинации препаратов, а также после прекращения лечения.

Очень редко сообщали о возникновении гипотиреоза у пациентов, одновременно принимавших севеламера гидрохлорид (содержащий то же активное вещество, что и севеламера карбонат) и левотироксин. Поэтому рекомендуется тщательно контролировать уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у пациентов, получающих севеламера карбонат совместно с левотироксином.

Пациентов, принимающих антиаритмические средства для контроля аритмии и противосудорожные средства для контроля приступов эпилепсии, исключали из клинических исследований. По этой причине, при назначении препарата Ренвелла® этим пациентам необходимо соблюдать особую осторожность.

В ходе исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами у здоровых добровольцев севеламера гидрохлорид (содержащий то же активное вещество, что и севеламера карбонат) не оказывал влияния на биодоступность дигоксина, варфарина, эналаприла или метопролола.

Препарат Ренвелла® не всасывается в желудочно-кишечном тракте и может влиять на биодоступность других лекарственных средств. При одновременном применении препарата Ренвелла® и препаратов, снижение биодоступности

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
СОГЛАСОВАНО

которых может иметь клиническое значение для эффективности и безопасности, их следует принимать как минимум за один час до или через три часа после приема препарата Ренвелла®, или же следует рассмотреть вопрос о необходимости контроля их концентрации в крови.

Особые указания

Эффективность и безопасность препарата Ренвелла® у детей младше 18 лет и у взрослых пациентов с хронической почечной недостаточностью и концентрацией фосфора в сыворотке крови <1,78 ммоль/л, не получающих диализ, не изучали. Поэтому в настоящий момент препарат Ренвелла® не рекомендован для лечения таких пациентов.

Эффективность и безопасность препарата Ренвелла® не изучали у пациентов со следующими изменениями:

- дисфагия;
- нарушения глотания;
- тяжелые нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, включая нелеченый или тяжелый парез желудка, задержку опорожнения желудка и патологическую или нерегулярную перистальтику кишечника;
- воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения;
- обширные хирургические операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе.

Поэтому при применении препарата Ренвелла® указанным пациентам следует соблюдать особую осторожность.

Кишечная непроходимость (полная или частичная)

В очень редких случаях во время лечения севеламера гидрохлоридом (содержащим такое же активное вещество, что и севеламера карбонат) у пациентов наблюдалась полная или частичная кишечная непроходимость. Запор может являться предшествующим симптомом. В период приема препарата Ренвелла® за состоянием пациентов с запорами следует тщательно

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644 - 200516
СОГЛАСОВАНО

наблюдать. У пациентов с тяжелым запором или другими тяжелыми симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта лечение препаратом Ренвелла® следует пересмотреть.

Жирорастворимые витамины

В зависимости от характера питания и тяжести заболевания у пациентов с хронической почечной недостаточностью возможно снижение уровней жирорастворимых витаминов A, D, E и K. Не исключено, что препарат Ренвелла® способен связывать жирорастворимые витамины, содержащиеся в пище. У пациентов, принимающих севеламер, но не принимающих витамины, необходимо регулярно оценивать уровни витаминов A, D, E и K в сыворотке крови. При необходимости рекомендован прием витаминных добавок. Пациентам с хронической почечной недостаточностью, не получающим диализ и принимающим добавки с витамином D (около 400 МЕ витамина D ежедневно), который может входить в состав мультивитаминных препаратов, рекомендуется разделить прием препарата Ренвелла® и витамина D.

Дефицит солей фолиевой кислоты

На сегодняшний день недостаточно данных для исключения возможности развития дефицита солей фолиевой кислоты во время длительного лечения препаратом Ренвелла®.

Гипокальциемия/гиперкальциемия

У пациентов с хронической почечной недостаточностью могут развиться гипокальциемия или гиперкальциемия. Ренвелла® не содержит кальция, поэтому необходимо регулярно контролировать содержание кальция в сыворотке крови и при необходимости дополнительно назначить препараты кальция.

Метаболический ацидоз

Пациенты с хронической почечной недостаточностью предрасположены к развитию метаболического ацидоза, поэтому в соответствии с рекомендациями

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003644 - 200516
СОГЛАСОВАНО

стандарта надлежащей клинической практики рекомендуется контролировать уровень бикарбонатов в сыворотке крови.

Трудности при глотании

Нечасто были получены отчеты о возникновении трудностей при проглатывании таблеток Ренвелла®. Во многих случаях у пациентов были отмечены сопутствующие состояния, включая нарушения глотания и поражения пищевода.

При использовании препарата Ренвелла® у пациентов, испытывающих трудности при глотании, следует соблюдать осторожность. При лечении пациентов с подобным состоянием в анамнезе следует рассмотреть вопрос об использовании препарата Ренвелла® в форме суспензии для перорального применения.

Антиаритмические и противосудорожные средства

При назначении препарата Ренвелла® пациентам, принимающим антиаритмические и противосудорожные средства, следует соблюдать осторожность (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Гипотиреоз

Пациентам с гипотиреозом, которые совместно принимают левотироксин и севеламера карбонат, рекомендовано более пристальное наблюдение (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Долгосрочное применение

В ходе однолетнего клинического исследования не было отмечено признаков накопления севеламера. Тем не менее, нельзя полностью исключить возможность всасывания и накопления севеламера при его длительном применении (более одного года) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Гиперпаратиреоз

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
СОГЛАСОВАНО

Препарат Ренвелла® не показан для контроля гиперпаратиреоза. У пациентов с вторичным гиперпаратиреозом препарат следует применять в составе комплексного лечения, которое может включать препараты кальция, 1,25-дигидроксихолекальциферол (1,25-дигидроксивитамин D_3) или один из его аналогов с целью снижения уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ).

Фертильность

Данных по влиянию севеламера на фертильность у человека не получено. В ходе исследований на животных было отмечено, что севеламер не ухудшал фертильность самцов и самок крыс после введения 13 г в сутки (дозы, в два раза превышавшей максимальную дозу, применявшуюся в клинических исследованиях, на основании относительной площади поверхности тела).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности не изучали.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 800 мг.

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовой крышкой с контролем первого вскрытия и защитой от открывания детьми.

По 1 или 6 флаконов с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

По 180 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовой крышкой с контролем первого вскрытия и защитой от открывания детьми.

По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

92380

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003644-200516
СОГЛАСОВАНО

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды.

Производитель

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия.

Genzyme Ireland Limited, Ireland.

IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

АО «Санофи Россия»

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.

Зам. руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0000000005

92380