

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

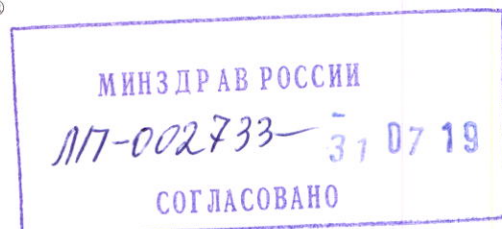
ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**СЕЛАМЕРЕКС®**

**Регистрационный номер:** ЛП-002733

**Торговое наименование:** СЕЛАМЕРЕКС®



**Международное непатентованное наименование:** севеламер

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на одну таблетку**

*Действующее вещество:* севеламера карбонат, в пересчете на сухое вещество – 800 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, цинка стеарат, кремния диоксид коллоидный;

*состав оболочки:* опадрай 06A29148: гипромеллоза (15 мПа·с), гипромеллоза (5 мПа·с), диацетилированные моноглицериды.

**Описание:** овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с гравировкой SVL на одной стороне. На поперечном срезе ядро от белого до почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** гиперфосфатемии средство лечения

**Код АТХ:** V03AE02

**Фармакологическое действие**

*Фармакодинамика*

Активным веществом препарата СЕЛАМЕРЕКС® 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 (ХПН), 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  $1,5 \pm 0,3$  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  $\geq 1,78$  ммоль/л), находившихся на гемодиализе и получавших лечение в рамках двух рандомизированных периодов продолжительностью 4 недели, было показано, 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  $1,6 \pm 0,5$  ммоль/л при приеме севеламера карбоната в виде порошка и  $1,7 \pm 0,4$  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 концентрацию интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в сыворотке крови. С целью снижения концентрации иПТГ у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом препарат СЕЛАМЕРЕКС® следует применять в составе комплексной терапии, которая может включать препараты кальция, 1,25-дигидроксихолекальциферол (1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>) 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 концентрации холестерина в крови.

В клинических исследованиях с применением севеламера было установлено снижение средних концентраций общего холестерина и холестерина ЛПНП на 15-39 %. Снижение концентрации холестерина наблюдалось через 2 недели лечения и сохранялось при долгосрочном применении препарата. Концентрации триглицеридов, холестерина ЛПВП и альбумина во время лечения севеламером не изменялись.

Севеламер связывает желчные кислоты, что может влиять на всасывание жирорастворимых витаминов, таких как А, D, Е и К.

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.

Способность севеламера гидрохлорида поддерживать концентрации 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**

- Гиперфосфатемия у взрослых пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе.
- Гиперфосфатемия у взрослых пациентов с ХПН, не находящихся на диализе, у которых концентрация фосфора в сыворотке крови составляет  $\geq 1,78$  ммоль/л.

Препарат следует применять в составе комплексной терапии, направленной на предупреждение поражения костей в связи с заболеванием почек и включающей кальцийсодержащие пищевые добавки, препараты кальция, 1,25-дигидроксиколекальциферол (1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>) или один из его аналогов.

#### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к севеламеру или любому другому компоненту препарата;
- гипофосфатемия;
- кишечная непроходимость;

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст до 18 лет.

### **С осторожностью**

При приеме препарата СЕЛАМЕРЕКС® 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 СЕЛАМЕРЕКС® следует соблюдать пациентам, принимающим антиаритмические и противосудорожные средства (см. раздел «Взаимодействия 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 СЕЛАМЕРЕКС® 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 прекращении/продолжении кормления грудью или же прекращении/продолжении лечения должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом СЕЛАМЕРЕКС® для матери.

## Способ применения и дозы

### Режим дозирования

Рекомендуемая начальная суточная доза севеламера карбоната составляет 2,4 г или 4,8 г 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/мл)      | 2,4* г                                                                          |
| > 2,42 ммоль/л (> 7,5 мг/мл)           | 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 СЕЛАМЕРЕКС® 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, а дозу севеламера карбоната титровать по 800 мг 3 раза в сутки (2,4 г/сут) каждые 2-4 недели до достижения оптимальной концентрации фосфора в сыворотке крови с последующим регулярным мониторингом.

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

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

### Дети

У детей до 18 лет препарат СЕЛАМЕРЕКС®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не применяется.

### Пожилые пациенты

Пациентам пожилого возраста препарат СЕЛАМЕРЕКС® назначают в тех же дозах, что и взрослым пациентам.

### Способ применения

Внутрь во время еды. Таблетки необходимо проглатывать целиком, не разжевывая, не размельчая, не дробя на части.

## **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 ХПН, не получавших диализ, при продолжительности лечения от 8 до 12 недель (79 пациентов получали севеламера гидрохлорид, 49 – севеламера карбонат).

Наиболее частые ( $\geq 5\%$  пациентов) нежелательные реакции, 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 очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), 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 эпигастрии, запор; часто – диарея, диспепсия, метеоризм, боли в области живота; частота неизвестна – кишечная непроходимость, илеус/субилеус, перфорация кишечника.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* частота неизвестна – сыпь, зуд.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* очень редко – реакции повышенной чувствительности (опыт пострегистрационного применения).

*Общие расстройства:* часто – повышенная утомляемость, анорексия.

## **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 ХПН максимальная суточная доза, применявшаяся в исследованиях, в среднем составляла 14,4 г севеламера карбоната в виде однократной суточной дозы.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### *Диализ*

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

### *С ципрофлоксацином*

В исследованиях с участием здоровых добровольцев было установлено, что севеламера гидрохлорид, который содержит такое же активное вещество, что и препарат СЕЛАМЕРЕКС®, уменьшал биодоступность ципрофлоксацина приблизительно на 50 % при его одновременном однократном приеме. Таким образом, препарат СЕЛАМЕРЕКС® не следует принимать одновременно с ципрофлоксацином.

### *С циклоспорином, микофенолата мофетилем и такролимусом у пациентов после трансплантации*

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.

### *С левотироксином*

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 концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ) у пациентов, получающих севеламера карбонат совместно с левотироксином.

### *С антиаритмическими и противосудорожными средствами*

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

### *С дигоксином, варфарином, эналаприлом, метопрололом*

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, метопролола.

### *С ингибиторами протонной помпы*

Во время пострегистрационного применения севеламера карбоната очень редко отмечались случаи повышения содержания фосфатов у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы одновременно с севеламера карбонатом.

### *Влияние на биодоступность других препаратов*

Препарат СЕЛАМЕРЕКС® не всасывается в желудочно-кишечном тракте и может влиять на биодоступность других лекарственных средств. При одновременном применении препарата СЕЛАМЕРЕКС® и препаратов, снижение биодоступности 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 СЕЛАМЕРЕКС®, или же следует рассмотреть вопрос о необходимости контроля их концентрации в крови.

### **Особые указания**

Эффективность и безопасность севеламера у взрослых пациентов с ХПН и концентрацией фосфора в сыворотке крови  $< 1,78$  ммоль/л, не получающих диализ, не установлены. Поэтому в настоящий момент препарат СЕЛАМЕРЕКС® не рекомендован для лечения таких пациентов.

Эффективность и безопасность севеламера 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 СЕЛАМЕРЕКС® 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 СЕЛАМЕРЕКС® за состоянием пациентов с запорами следует тщательно наблюдать. У пациентов с тяжелым запором или другими тяжелыми симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта лечение препаратом

СЕЛАМЕРЕКС® следует пересмотреть.

#### *Жирорастворимые витамины*

В зависимости от характера питания и тяжести заболевания у пациентов с ХПН возможно снижение концентраций жирорастворимых витаминов А, D, Е и К. Не исключено, что препарат СЕЛАМЕРЕКС® способен связывать жирорастворимые витамины, содержащиеся в пище. У пациентов, принимающих севеламер, но не принимающих витамины, необходимо регулярно оценивать концентрации витаминов А, D, Е и К в сыворотке крови. При необходимости рекомендован прием витаминных добавок. Пациентам с ХПН, не находящимся на диализе и принимающим добавки с витамином D (около 400 МЕ витамина D ежедневно), который может входить в состав мультивитаминных препаратов, рекомендуется разделить прием препарата СЕЛАМЕРЕКС® и витамина D.

У пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, рекомендуется дополнительный мониторинг концентраций жирорастворимых витаминов и фолиевой кислоты.

#### *Дефицит солей фолиевой кислоты*

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

#### *Гипокальциемия/гиперкальциемия*

У пациентов с ХПН могут развиваться гипокальциемия или гиперкальциемия. Препарат СЕЛАМЕРЕКС® не содержит кальция, поэтому необходимо регулярно контролировать содержание кальция в сыворотке крови и при необходимости дополнительно назначить препараты кальция.

#### *Метаболический ацидоз*

Пациенты с ХПН предрасположены к развитию метаболического ацидоза, поэтому в соответствии с рекомендациями стандарта надлежащей клинической практики рекомендуется контролировать концентрацию бикарбонатов в сыворотке крови.

#### *Перитонит*

Пациенты, находящиеся на диализе, подвержены определенным рискам развития инфекций. Перитонит является известным осложнением у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе. Таких пациентов следует тщательно контролировать, чтобы обеспечить правильное использование соответствующей асептической техники с быстрым распознаванием и контролем любых признаков и симптомов, связанных с перитонитом.

#### *Трудности при глотании*

Нечасто сообщалось о возникновении трудностей при проглатывании таблеток. Во

многих случаях у пациентов были отмечены сопутствующие состояния, включая нарушения глотания и поражения пищевода.

При применении препарата СЕЛАМЕРЕКС® у пациентов, испытывающих трудности при глотании, следует соблюдать осторожность. При лечении пациентов с подобным состоянием в анамнезе следует рассмотреть вопрос о применении севеламера карбоната в форме порошка для приготовления суспензии для перорального применения.

#### *Антиаритмические и противосудорожные средства*

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

#### *Гипотиреоз*

Пациентам с гипотиреозом, которые одновременно 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*

Препарат СЕЛАМЕРЕКС® не показан для контроля гиперпаратиреоза. У пациентов с вторичным гиперпаратиреозом препарат следует применять в составе комплексного лечения, которое может включать препараты кальция, 1,25-дигидроксиколекальциферол (1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>) или один из его аналогов с целью снижения концентрации 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).

#### *Желудочно-кишечные нарушения*

Были получены сообщения о развитии серьезных воспалительных нарушений желудочно-кишечного тракта (в том числе таких серьезных осложнений как кровотечение, прободение, изъязвление, некроз и колит) в связи с образованием кристаллов севеламера.

Однако причинно-следственная связь кристаллов севеламера с этими нарушениями не доказана. Следует пересмотреть применение севеламера карбоната у пациентов, у которых развиваются серьезные симптомы желудочно-кишечных нарушений.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами**

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, 60, 90 и 180 таблеток во флаконы полимерные для лекарственных средств с крышками полимерными, завинчивающимися, с защитой от детей и контролем первого вскрытия или без защиты от детей и контроля первого вскрытия и/или с влагопоглотителем или без влагопоглотителя.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года. Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Производитель**

Фармацевтический завод «Польфарма» С.А., Польша

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски

или

Синтон Испания С.Л., Испания

К/Кастельо, № 1, Пол. Лас Салинас, Сант Бой Льобрегат, 08830 Барселона

**Фасовщик (первичная упаковка)**

ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия

Московская область, Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение  
Березняковское, пос. Беликово, д. 10, д. 11, д. 12

**Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)**

ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия

Московская область, Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение  
Березняковское, пос. Беликово, д. 10, д. 11, д. 12

**Выпускающий контроль качества**

Синтон Испания С.Л., Испания

К/Кастельо, № 1, Пол. Лас Салинас, Сант Бой Льобрегат, 08830 Барселона

или

ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия

Московская область, Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение  
Березняковское, пос. Беликово, д. 10, д. 11, д. 12

**Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии  
потребителей**

ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия

141345, Московская область, Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское  
поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 11

Тел./факс: (495) 956-29-30

Начальник медицинского отдела

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»



Тихонова И.В.