

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Севеламер карбонат Хитън 800 mg филмирани таблетки
Sevelamer carbonate Heaton 800 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg севеламер карбонат.

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 карбонат Хитън 800 mg е показан за контролиране на хиперфосфатемия при възрастни пациенти, подложени на хемодиализа или перитонеална диализа.

Севеламер карбонат Хитън 800 mg също така е показан за контролиране на хиперфосфатемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), които не са на диализа, със серумен фосфор > 1,78 ммол/л.

Севеламер карбонат Хитън 800 mg трябва да се използва в контекста на многостранен терапевтичен подход, който може да включва калциева добавка, 1,25-дихидроксид витамин D₃ или един от неговите аналози за контролиране на развитието на бъбречна костна болест.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Стартова доза:

Препоръчаната 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 карбонат Хитън 800 mg 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 3 хранения на ден
1,78 – 2,42 ммол/л (5,5 – 7,5 мг/дл)	2,4 g *
> 2,42 ммол/л (> 7,5 мг/дл)	4,8 g *

* Плюс последващо титриране съгласно указанията, вижте раздел „Титриране и поддържане“

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20190325
Разрешение №	64772-9
BG/MA/MP -	28-02-2024
Одобрение №	/



При пациенти, които преди това са приемали фосфат-свързващи препарати (севеламер хидрохлорид или такива на калциева основа), Севеламер карбонат Хитън 800 mg 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 чрез увеличаване с по 0,8 g три пъти на ден (2,4 g/ден) на всеки 2-4 седмици до достигане на приемливо ниво на серумния фосфор с извършване на редовно мониториране след това.

Пациентите, приемащи Севеламер карбонат Хитън 800 mg, 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.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при популацията в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Севеламер карбонат Хитън 800 mg не е установена при деца на възраст под 6 години, или при деца с телесна повърхност (BSA) под 0,75 m² не са установени. Липсват данни..

Безопасността и ефикасността на Севеламер карбонат Хитън 800 mg при деца на възраст над 6 години и телесна повърхност >0,75 m² са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1.

При педиатрични пациенти трябва да се прилага перорална суспензия, тъй като таблетките не са подходящи за тази популация.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките трябва да се гълтат цели и не трябва да се стриват, дъвчат или чупят на парчета преди прием. Севеламер карбонат Хитън 800 mg трябва да се приема с храна, а не на празен стомах.

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

Безопасността и ефикасността на севеламеров карбонат не са установени при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване, които не са на диализа, със серумен фосфор < 1,78 ммол/л. Поради това понастоящем той не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Безопасността и ефикасността на севеламеров карбонат не са установени при пациенти с 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

Лечението на тези пациенти с Севеламер карбонат Хитън 800 mg трябва да се започне само след внимателна оценка на съотношението полза/риск. Ако се започне лечение, пациентите, страдащи от тези нарушения, трябва да се проследяват. Лечението с Севеламер карбонат Хитън 800 mg трябва да се преоцени при пациенти, които развият тежка констипация или други сериозни стомашно-чревни симптоми.

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 (капсули/таблетки), 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 с Севеламер карбонат Хитън 800 mg. Лечението трябва да се преразгледа при пациентите, които развият тежка констипация или други сериозни стомашно-чревни симптоми.

Мастноразтворими витамини и дефицит на фолиева киселина

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 севеламеров карбонат 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 севеламеров карбонат. 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. Понастоящем няма достатъчно данни за изключване на възможността от дефицит на фолиева киселина при продължително лечение със севеламеров карбонат. При пациенти, които не приемат допълнително фолиева киселина, но са на лечение със севеламер, нивото на фолиева киселина трябва да се оценява редовно.

Хипокалциемия/хиперкалциемия

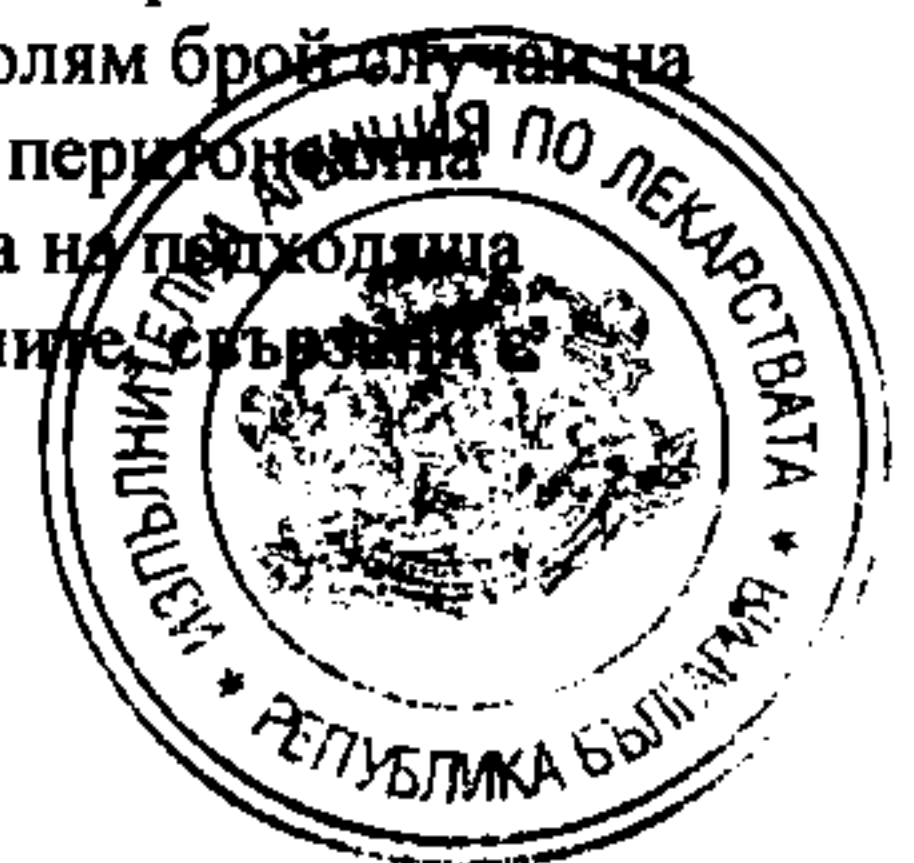
Пациентите с ХБЗ могат да развият хипокалциемия или хиперкалциемия. Севеламеров карбонат не съдържа калций. Следователно серумните нива на калция трябва да се проследяват редовно и, ако е необходимо, да се дава елементарен калций под формата на добавка.

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 перитонеална асептична техника с навременно разпознаване и лечение на признаците и симптомите на перитонита.



Затруднения при гълтане и задавяне

Докладвани са нечести съобщения за затруднено преглъщане на таблетките Севеламер карбонат Хитън 800 mg. Много от тези пациенти са със съпътстващи състояния, включително нарушения на гълтането или аномалии на хранопровода. Способността за правилно гълтане трябва да се наблюдава внимателно при пациенти със съпътстващи заболявания. Трябва да се обмисли приложението на севеламеров карбонат прах при пациенти с анамнеза за затруднено гълтане.

Хипотиреозидизъм

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

Хиперпаратиреозидизъм

Севеламеров карбонат не е показан за контролиране на хиперпаратиреозидизъм. При пациенти с вторичен хиперпаратиреозидизъм севеламеров карбонат трябва да се използва в контекста на многостранен терапевтичен подход, който може да включва калций под формата на добавки, 1,25-дихидроксид витамин D₃ или един от неговите аналози за понижаване на нивата на интактния паратиреоиден хормон (iPTH).

Възпалителни стомашно-чревни нарушения

Има съобщения за случаи на сериозни възпалителни заболявания на различни части от стомашно-чревния тракт (включително сериозни усложнения като кръвоизлив, перфорация, язва, некроза, колит и образуване в колона/цекума), свързани с наличието на кристали севеламер (вж. точка 4.8). Възпалителните нарушения могат да отшумят при преустановяване на приема на севеламер. Лечението със севеламеров карбонат трябва да се преоцени при пациенти, които развиват тежки стомашно-чревни симптоми.

Непоносимост към лактоза

Таблетките Севеламер карбонат Хитън 800 mg съдържат лактоза и поради тази причина не трябва да се прилагат при пациенти с рядко срещаните наследствени заболявания - непоносимост към галактоза, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диализа

Не се провеждани проучвания за взаимодействията при пациенти на диализа.

Ципрофлоксацин

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

Циклоспорин, микофенолат мофетил и такролимус при пациенти с трансплантация

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.

Левотироксин

Съобщени са много редки случаи на хипотиреозидизъм при пациенти, приемащи едновременно севеламер хидрохлорид, който съдържа същия активен радикал като севеламеров карбонат и



левотироксин. Поради това се препоръчва внимателното проследяване на нивата на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH) при пациенти, получаващи севеламер карбонат и левотироксин.

Антиаритмични и противогърчови лекарствени продукти

Пациенти, които приемат антиаритмични лекарствени продукти за контрол на аритмии и противогърчови средства за контрол на гърчове, са изключвани от клинични проучвания. Ето защо, не може да се изключи възможно намаляване на абсорбцията. Антиаритмичният лекарствен продукт трябва да се приема най-малко един час преди, или три часа след Севеламер карбонат Хитън 800 mg и може да се обмисли проследяване на кръвните нива.

Дигоксин, варфарин, еналаприл или метопролол

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

Инхибитори на протонната помпа

На база на постмаркетингов опит се съобщават много редки случаи на повишени нива на фосфати при пациенти, които приемат инхибитори на протонната помпа едновременно със севеламер карбонат. Необходимо е повишено внимание при предписване на инхибитор на протонната помпа на пациенти, които се лекуват съпътстващо със Севеламер карбонат Хитън 800 mg. Нивото на серумния фосфат трябва да се проследява и дозата на Севеламер карбонат Хитън 800 mg да се коригира съответно.

Бионаличност

Севеламеров карбонат 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 севеламеров карбонат, или лекарят трябва да обмисли проследяване на кръвните нива.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма или има ограничени 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. Севеламеров карбонат 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/метаболитите се екскретират 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 със севеламеров карбонат трябва да се извърши, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението със севеламеров карбонат за майката.

Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на севеламер върху фертилитета при хора. Проучвания 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 (BSA), която е два пъти максималната доза 13 г/ден, използвана при клинично проучване.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Севеламер не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Повечето най-често наблюдавани нежелани реакции ($\geq 5\%$ от пациентите), които са възможно или вероятно свързани със севеламер, са в системо-органичния клас на стомашно-чревните нарушения. Повечето от тези нежелани реакции са леки до умерени по интензитет.

Табличен списък на нежеланите реакции

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).

Нежеланите реакции, които са настъпили по време на клиничните изпитвания, или са съобщени спонтанно от постмаркетинговия опит, 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).

Системо-органичен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност*	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане, болка в горната част на корема, констипация	Диария, диспепсия, метеоризъм, коремна болка		Чревна обструкция, илеус/субилеус, чревна перфорация ¹ , стомашно-чревен кръвоизлив ^{*1} , чревна улцерация ^{*1} , стомашно-чревна некроза ^{*1} , колит ^{*1} , образуване в червата ^{*1}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Пруритус, обрив
Изследвания				Кристални отлагания в червата ^{*1}

*постмаркетингов опит

¹ Вижте предупреждението за възпалителни стомашно-чревни нарушения в точка 4.4.

Педиатрична популация

Като цяло профилът на безопасност при деца и юноши (на възраст 6 до 18 години) е подобен на профила на безопасност при възрастни.

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.

4.9 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.

Симптомите, наблюдавани при предозиране, са подобни на нежеланите реакции, изброени в точка 4.8, включително основно запек и други известни стомашно-чревни нарушения.

Трябва да се осигури подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Всички други терапевтични продукти, лекарства за лечение на хиперфосфатемия. АТС код: V03A E02.

Механизъм на действие

Севеламер карбонат Хитън 800 mg 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.

Фармакодинамичен ефект

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.

Клинична ефикасност и безопасност

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 $1,5 \pm 0,3$ ммол/л 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 $\geq 1,78$ ммол/л), подложени на хемодиализа, в продължение на два рандомизирани 4-седмични периода на лечение (средните претеглени за време стойности на серумния фосфор са $1,6 \pm 0,5$ ммол/л за севеламер карбонат прах и $1,7 \pm 0,4$ ммол/л за севеламер хидрохлорид таблетки).

При клинични проучвания с пациенти на хемодиализа севеламер самостоятелно няма постоянен 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 севеламеров карбонат трябва да се използва в контекста на многостранен терапевтичен подход, който може да включва калций под формата на добавки, 1,25-дихидроксид 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 A, D, E и K.

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.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на севеламеров карбонат при педиатрични пациенти с хиперфосфатемия, с ХБЗ е оценена в многоцентрово проучване с 2-седмичен, рандомизиран, плацебо-контролиран период с фиксирана доза (Fixed Dose Period, FDP), последван от 6-месечен, с една група, открит период на титриране на дозата (Dose Titration Period, DTP). Общо 101 пациенти (на възраст от 6 до 18 години с телесна повърхност в граници между 0,8 m² до 2,4 m²) са рандомизирани в проучването. Четиридесет и девет (49) пациенти са получавали севеламеров карбонат, а 51 пациенти са получавали плацебо по време на 2-седмичния период с фиксирана доза. След това всички пациенти са получавали севеламеров карбонат в продължение на 26-седмичния период на титриране на дозата. Проучването е постигнало своята първична крайна точка, което означава, че севеламеров карбонат намалява серумния фосфор със средна разлика от изходните нива 0,90 mg/dl в сравнение с плацебо, както и вторичните крайни точки за ефикасност. При педиатрични пациенти с хиперфосфатемия вследствие на ХБЗ, севеламеров карбонат значимо намалява серумните фосфорни нива в сравнение с плацебо по време на 2-седмичния период с фиксирана доза. Отговорът на лечението се запазва при педиатричните пациенти, които са получавали севеламеров карбонат по време на 6-месечния открит период на титриране на дозата. 27% от педиатричните пациенти са постигнали подходящо за възрастта си ниво на серумен фосфор в края на лечението. Тези стойности са съответно 23% и 15% в подгрупата пациенти на хемодиализа и перитонеална диализа. Отговорът на лечението по време на 2-седмичния период с фиксирана доза не се е повлиял от BSA, за разлика от това обаче не е наблюдаван отговор на лечението при педиатрични пациенти с определени нива на фосфор <7,0 mg/dl. Повечето нежелани реакции, съобщени като свързани или възможно свързани с лечението със севеламеров карбонат, са от страна на стомашно-чревния тракт. Не са установени нови рискове или сигнали относно безопасността при употребата на севеламеров карбонат по време на проучването.

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.

В клинично изпитване с продължителност една година не са установени данни за кумулиране на севеламер. Възможността за абсорбция и кумулиране на севеламер при продължително, постоянно лечение (> една година) обаче не може да се изключи напълно.



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 г/кг/ден) и плъхове (0,3, 1 или 3 г/кг/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 г). Няма увеличена честота на тумори, 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, E и K (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 г). 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 проучване с 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 г/кг/ден (човешка еквивалентна доза 2 пъти максималната доза при клинични проучвания от 13 г/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 (E464)

Диацетилирани моноглицериди

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилки с полипропиленова капачка на 180, 200 или 210 таблетки в бутилка (с и без външната опаковка).

Мултипак, състоящ се от две бутилки от 180, 200 или 210 таблетки (двукомпонентни 360, 400 или 420 таблетки).

Мултипак, състоящ се от три бутилки от 180, 200 или 210 таблетки (три бутилки опаковки 540, 600, 630 таблетки).

HDPE бутилки съдържат сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Heaton k.s.
Na Pankráci 14
140 00 Prague 4,
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20140325

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

31/10/2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2019

