

**Резюме плану управління ризиками лікарського засобу
СЕВЕЛАМЕР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 800 мг;
по 10 таблеток у блістері, по 18 блістерів в пачці
(МНН – Sevelamer)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання.

За даними епідеміологічних досліджень останніх років, серед приблизно 10 % осіб в загальній популяції виявляють хронічну хворобу нирок (ХХН). Число хворих на ХХН V стадії у світі, які отримують замісну ниркову терапію (ЗНТ), протягом останніх 15 років зросла в 4 рази. У зв'язку з цим великого значення набувають проблеми підвищення якості життя, медичної та соціально-професійної реабілітації хворих на ХХН і реципієнтів ниркового трансплантата.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – патологічний стан, що характеризується порушенням структури і функції нирок, швидкістю клубочкової фільтрації <60 мл/хв/м², спостерігається впродовж більше 3 місяців і негативно впливає на здоров'я та якість життя людини (згідно Ініціативи щодо поліпшення глобальних результатів захворювань нирок (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO; 2017 р.). ХХН є одним з найпоширеніших у світі захворювань з системним характером перебігу. Глобальна розповсюдженість ХХН становить близько 7% у осіб віком ≥ 30 років і до 23-36% у осіб віком ≥ 64 років. ХХН в міру свого прогресування супроводжується безліччю супутніх синдромів і різних патологічних станів, таких як артеріальна гіпертензія, анемія, різні метаболічні порушення і порушення мінерального обміну різного ступеня тяжкості.

Кардіоваскулярні захворювання (КВЗ) є провідною причиною смерті 40–50 % пацієнтів з термінальною стадією ХХН, а щорічна смертність діалітичних хворих становить 7–9,5%, що в тридцять разів перевищує серцево-судинну летальність в загальній популяції. Результати численних епідеміологічних, експериментальних і клінічних досліджень показали, що системні порушення мінерально-кісткового обміну при ХХН (ХХН-МКП) тісно пов'язані з кардіоваскулярною патологією (ренокардіальний синдром), ураженням кісткової тканини і судинними порушеннями (кістково-судинна вісь).

Порушення кістково-мінерального обміну найменш піддаються корекції, неминуче виникають при прогресуванні ХХН, викликають загрозливі для життя пацієнта ускладнення, що зумовило виділення їх в окрему групу і появу такого поняття, як мінерально-кісткова хвороба (МКХ), яка вже давно рутинно

розглядається в асоціації з ХХН. Патолофізіологічною основою мінерально-кісткових уражень при ХХН є порушення фосфатно-кальцієвого метаболізму.

Патогенетичний ланцюг розвитку і прогресування включає в себе безліч ланок. Спочатку в результаті зниження екскреції нирками фосфату розвивається гіперфосфатемія. Підвищення рівня фосфатів у плазмі в сукупності зі зниженням синтезу активної форми вітаміну D (кальцитріолу) в проксимальних каналцях нефрона призводить до зниження всмоктування кальцію в кишечнику і, як наслідок, до гіпокальціємії, викликає гіперпродукцію паратгормона паращитоподібними залозами. Цьому також сприяє зниження стимуляції специфічних вітамін-D-залежних рецепторів на мембранах паратироцитів. Таким чином, розвивається вторинний гіперпаратиреоз, що є основним етіологічним і патогенетичним фактором у розвитку і перебігу МКХ при ХХН. Гіперфосфатемія і гіперкальціємія, а також викликані ними остеодистрофія і остеомаліяція, кардіоваскулярні ураження складають основний синдромокомплекс при ХХН-МКП.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Власних клінічних досліджень заявник ЛЗ СЕВЕЛАМЕР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не проводив. Дані про ефективність та безпеку застосування препарату ґрунтуються на результатах клінічних досліджень референтного препарату РЕНАГЕЛЬ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 800 мг, виробництва Джензайм, Ірландія з діючою речовиною севеламер.

В рамках метааналізу, були проаналізовані дані більшості опублікованих досліджень щодо медикаментозного лікування хворих із ХХН-МКП з 1996 по 2016 рр. Всі дослідження були розділені на дві основні групи. В одну входили ті, в рамках яких пацієнти отримували кальційвмісні препарати, в іншу – інші фосфатзв'язуючі препарати, зокрема севеламер.

В результаті було підтверджено, що за такої можливості знижувати рівень гіперфосфатемії препарати, що не містять кальцій, не викликають такого серйозного ускладнення, як гіперкальціємія, і не посилюють перебіг основного захворювання, індукуючи ускладнення з боку серцево-судинної системи.

У проспективному рандомізованому дослідженні TTG (Treat-to-Goal) порівнювали ефективність впливу севеламеру гідрохлориду на рівень P і утворення СахР, прогресування кальцифікації коронарних артерій (ККА) і аорти, параметри кісткового метаболізму в порівнянні з карбонатом Са. Була показана більш висока частота епізодів гіперкальціємії у пацієнтів, які отримували карбонат Са (16 і 5% відповідно; $p = 0,04$), як і підвищення

індексу ККА (25 і 6 %; $p = 0,02$) і аорти (28 і 5 %; $p = 0,02$) в порівнянні з севеламером.

Patel L. et al. (2015) опублікували результати масштабного метааналізу 25 рандомізованих контрольованих досліджень, в яких взяли участь 4770 пацієнтів, 88 % з яких перебували на гемодіалізі. За результатами аналізу у пацієнтів, які отримували в якості терапії севеламер, спостерігався низький ризик розвитку гіперкальціємії, рівень холестерину крові також був нижче, ніж в групах з кальційвмісними препаратами. У всіх випадках застосування севеламеру в даній групі пацієнтів було пов'язано з більш низьким загальним рівнем смертності.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Досвід застосування севеламеру, свідчить про його ефективність для пацієнтів цільової популяції.

В останні роки особливу увагу привертають неklasичні плеїотропні ефекти севеламеру, які можуть впливати на зниження кардіоваскулярних захворювань та летальності. У ряді досліджень показано, що севеламеру карбонат істотно знижує рівні FGF-23 (fibroblast growth factor 23), сечової кислоти, маркерів запалення і оксидативного стресу, ліпопротеїнів низької щільності, HbA1c, та помітно збільшує антиоксидантні маркери і фетуїн-А, незалежно від рівня P.

Популяціями, щодо яких відсутні дані про ефективність та безпеку застосування препарату, є діти, вагітні жінки та жінки у період лактації, хворі з печінковими розладами та хворі з імунокомпрометацією.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Кишкова перфорація, обструкція та непрохідність	При застосування препарату можлива кишкова обструкція та повна і часткова непрохідність кишечника у	Пацієнти із запором повинні перебувати під ретельним спостереженням під час лікування препаратом.

	<p>пацієнтів. Провісником цього симптому може бути запор.</p> <p>Ефективність та безпеку севеламера не вивчали у пацієнтів з: з активним запальним захворюванням кишечника, розладами моторики шлунково-кишкового тракту, включаючи нелікований або тяжкий гастропарез, із затримкою шлункового вмісту та нерегулярною дефекацією, пацієнтів, які мають в анамнезі серйозні операції на шлунково-кишковому тракті.</p>	<p>Слід переглянути доцільність терапії Севеламером у пацієнтів, у яких розвивається тяжкий запор або симптоми інших тяжких шлунково-кишкових розладів.</p> <p>Пацієнтам з активним запальним захворюванням кишечника, розладами моторики шлунково-кишкового тракту, включаючи тяжкий гастропарез, із затримкою шлункового вмісту та нерегулярною дефекацією, пацієнтів, які мають в анамнезі серйозні операції на шлунково-кишковому тракті Севеламер слід застосовувати з обережністю.</p>
--	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<p>Серйозні розлади з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язані з кристалами севеламеру</p>	<p>При застосування препарату можливі випадки серйозних запальних захворювань різних відділів шлунково-кишкового тракту (включаючи серйозні ускладнення, такі як кровотеча, перфорація, виразки, некрози, коліт тощо), пов'язані з наявністю кристалів севеламеру. Однак причинно-наслідковий зв'язок між кристалами севеламеру та розвитком таких розладів не був</p>

	<p>продемонстрований. Лікування севеламеру гідрохлоридом слід повторно оцінити в пацієнтів, у яких розвиваються серйозні шлунково-кишкові симптоми.</p>
Реакції гіперчутливості	<p>При застосування препарату можлива підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин та можливі негативні впливи з боку імунної системи та з боку шкіри та підшкірних тканин: підвищена чутливість, свербіж, висипання.</p>
Утруднене ковтання таблеток	<p>При застосуванні препарату є повідомлення про утруднене ковтання таблеток севеламеру. Більшість із цих випадків спостерігалися у пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як розлади ковтання або патологічні зміни з боку стравоходу. Пацієнтам з утрудненим ковтанням препарат Севеламер слід застосовувати з обережністю.</p> <p>Ефективність та безпеку севеламера не вивчали у пацієнтів з порушенням ковтання, Тому таким пацієнтам Севеламер слід застосовувати з обережністю.</p>
Дефіцит вітамінів	<p>У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) може спостерігатися низький рівень вітамінів А, D, Е і К, залежно від харчового раціону та тяжкості захворювання. Не виключається, що Севеламер може зв'язувати жиророзчинні вітаміни, що містяться у спожитій їжі. Тому у пацієнтів, які не приймають ці вітаміни додатково, потрібно контролювати рівні вітамінів А, D, Е та оцінювати рівень вітаміну К за допомогою визначення тромбопластинового часу та за необхідності додавати ці вітаміни відповідно до рекомендацій.</p> <p>Рекомендується здійснювати додатковий моніторинг рівня жиророзчинних вітамінів та</p>

	<p>фолієвої кислоти у пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі, оскільки під час клінічного дослідження рівень вітамінів А, D, Е і К у таких пацієнтів не вимірювався.</p> <p>Дефіцит фолатів.</p> <p>Дотепер даних щодо виключення можливості дефіциту солей фолієвої кислоти при довготривалій терапії препаратом недостатньо.</p>
<p>Взаємодія з левотироксином, ципрофлоксацином, імунодепресантами, антиаритмічними засобами, протисудомними препаратами</p>	<p>У дослідженнях взаємодії із залученням здорових добровольців севеламеру гідрохлорид знижував біодоступність ципрофлоксацину приблизно на 50 %, при супутньому застосуванні ципрофлоксацину із севеламеру гідрохлоридом. Отже, Севеламер не слід приймати одночасно з ципрофлоксацином.</p> <p>Пацієнти, які приймають протиаритмічні лікарські засоби для контролю аритмій та протисудомні лікарські засоби для запобігання судомам, до клінічних досліджень не залучалися. Тому слід з обережністю призначати Севеламер пацієнтам, які приймають протиаритмічні та протисудомні лікарські засоби. Під час постмаркетингового спостереження було зареєстровано дуже рідкісні випадки підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у пацієнтів, які одночасно приймали севеламеру гідрохлорид та левотироксин. Рекомендований ретельний моніторинг рівня ТТГ пацієнтам, які отримують обидва лікарські засоби.</p> <p>У хворих, які перенесли трансплантацію органів, при одночасному застосуванні севеламеру гідрохлориду та циклоспорину, мофетилу мікофенолату та такролімусу повідомлялося про зниження рівнів цих препаратів, однак без будь-яких клінічних</p>

	<p>наслідків (наприклад, відторгнення трансплантата). Можливість взаємодії не може бути виключена, тому необхідно ретельно контролювати концентрацію мофетилу мікофенолату, циклоспорину та такролімусу у крові протягом їхнього застосування у комбінації та після їхньої відміни.</p> <p>У дослідженнях взаємодії лікарського засобу за участю здорових добровольців севеламеру гідрохлорид не мав впливу на біодоступність дигоксину, варфарину, еналаприлу та метопрололу.</p>
Заборонене застосування у пацієнтів <18 років	<p>Безпека та ефективність препарату Севеламер у пацієнтів віком до 18 років не вивчалися</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності та годування груддю	<p>Дослідження з безпеки застосування у вагітних не проводились. В дослідження на тваринах не було отримано даних, щодо фетотоксичності та ембріональної токсичності севеламеру. Севеламер може бути призначений вагітним жінкам виключно за суворої необхідності та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик для матері та плода.</p> <p>Безпека застосування севеламеру гідрохлориду не встановлена у жінок, що годують груддю. Севеламер слід застосовувати жінкам, що годують груддю, лише в разі явної необхідності та після ретельного аналізу користь/ризик як для матері, так і для немовляти.</p>

Застосування при печінкових розладах та хворих з імунокомпрометацією	Було показано, що севеламер зв'язує жовчні кислоти в експериментальних моделях на тваринах <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> . Зв'язування жовчних кислот за допомогою іонообмінних смол є загальновізнаним методом зниження холестерину крові. У клінічних дослідженнях севеламеру середній рівень як загального холестерину, так і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) знижувався на 15–31 %. Зниження холестерину спостерігалось через 2 тижні лікування і зберігалось при довготривалому лікуванні. Рівні тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛВПЩ) і альбуміну не змінювалися при лікуванні севеламером.
---	--

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

ЛЗ СЕВЕЛАМЕР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

ЛЗ СЕВЕЛАМЕР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, в плані післяреєстраційного розвитку не заплановані.

VI.2.7. Зведена таблиця змін у плані управління ризиками з часом

ПУР надається вперше для реєстрації ЛЗ СЕВЕЛАМЕР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.