

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Renagel 400 mg film-coated tablets
Ренагел 400 mg филмирани таблетки.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 9616/20.08.21г.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 400 mg sevelamer.
Относно помощните вещества вижте т. 6.1.

0608/13.07.21
Mevda

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.
От едната страна на почти белите овални таблетки е изписано Renagel 400.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Renagel се прилага за контролиране на хиперфосфатемия при възрастни пациенти на хемодиализа. Renagel трябва да бъде прилаган в контекста на многообразен терапевтичен подход, който може да включва калциеви добавки, 1,25 – дихидроксид витамин D₃ или един от неговите аналози за контролиране на развитието на бъбречна костна болест.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Деца

Безопасността и ефективността на този продукт не е била установявана при пациенти на възраст под 18 години.

Възрастни и хора в напреднала възраст (> 65 години)

При пациенти, които не са на фосфат-свързващи препарати, дозировката се определя индивидуално в зависимост от концентрацията на серумни фосфати, както е показано в таблицата по-долу.

Ниво на серумен фосфат при пациенти, които не са на фосфат-свързващи препарати	Начална дозировка на Ренагел (Renagel) 400mg, таблетки
1.94 – 2.42 mmol/l (6-7.5 mg/dl)	3 пъти дневно x 2 таблетки
2.42 – 2.91 mmol/l (7,5-9 mg/dl)	3 пъти дневно x 3 таблетки
> 2.91 mmol/l (>9 mg/dl)	3 пъти дневно x 4 таблетки

В случай, че Ренагел (Renagel) е предписан като алтернативен фосфат-свързващ лекарствен продукт, той трябва да бъде даван в дози еквивалентни на mg тегло на предишния фосфат-свързващ препарат на калциева основа на пациента. Нивата на серумен фосфат трябва да бъдат стриктно следени и дозата на Ренагел (Renagel) да се коригира съответно на целта за понижаване на серумния фосфат до 1.94 mmol/l (6 mg/dl) или по-малко. Серумният фосфат трябва да бъде тестван на всеки две или три седмици, докато не се достигне стабилно ниво на серумния фосфат, след което тестовете да станат периодични.

Дозировката може да варира между 1 и 10 таблетки от 400 mg на хранене. Средната актуална дневна доза, прилагана в хроничната фаза на едногодишно клинично изпитване, беше 7 грама sevelamer.



Пациентите трябва да приемат Ренагел (Renagel) с храната и спазвайки предписаните им диети. Таблетките трябва да бъдат поглъщани цели. Не ги дъвчете.

4.3 Противопоказания

- Хипофосфатемия и чревна непроходимост.
- Свръхчувствителност към sevelamer или към някои от помощните вещества на продукта.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Ефикасността и безопасността на Ренагел (Renagel) не е проучвана върху деца, при пациенти преди диализа или при пациенти, които са на лечение с перитонеална диализа.

Безопасността и ефикасността на Ренагел (Renagel) не е проучвана при пациенти с проблеми при гълтане, нелекувана или тежка гастропареза и със задържане на стомашно съдържимо. Ренагел (Renagel) трябва да бъде прилаган при подобни пациенти единствено след внимателна оценка на ползите и рисковете.

Ефикасността и безопасността на Ренагел (Renagel) не е проучвана при пациенти с активно възпалително заболяване на червата, нарушения на стомашночревния мотилитет, ненормална или нередовна подвижност на червата и при пациенти, които са претърпели голяма стомашночревна операция. Следователно, трябва да бъде обърнато особено внимание при прилагането на Ренагел (Renagel) при пациенти с подобни проблеми.

В много редки случаи са наблюдавани чревна непроходимост и илеус / субилеус при пациенти на лечение с Ренагел (Renagel). Запекът може да бъде предшестваш симптом. Пациенти, които са получили запек, трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението им с Ренагел (Renagel). При пациенти, при които се наблюдава тежка форма на запек, е необходимо да бъде направена преоценка на лечението с Ренагел (Renagel).

Ренагел (Renagel) не се прилага самостоятелно за контролиране на хиперпаратиреоидизъм. При пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм Ренагел (Renagel) трябва да бъде прилаган в контекста на многообразен терапевтичен подход, който може да включва калциеви добавки, 1,25 – дихидроксид витамин D₃ или един от неговите аналози за да се намалят нивата на цялостния паратироиден хормон (iPTH).

Пациентите с бъбречна недостатъчност могат да развият хипокалциемия или хиперкалциемия. Ренагел (Renagel) не съдържа калций. Нивата на серумния калций трябва да бъдат следени така, както се прави при нормално наблюдение на пациенти на диализа. Калций трябва да се дава като добавка в случай на хипокалциемия.

В зависимост от приема с храната и характера на терминалната бъбречна недостатъчност, пациентите на диализа могат да развият ниски нива на витамините А, D, Е и К. Ето защо, при пациенти, които не приемат тези витамини, трябва да се извършва наблюдение на нивата на витамини А, D и Е и оценяване на статуса на витамин К посредством измерване на тромбoplastиновото /протромбиновото/ време и, ако е необходимо, да се предпишат на пациента съответните витамини.

На този етап няма достатъчно данни, за да се изключи възможността от недостатъчност на фолиева киселина при продължително лечение с Ренагел (Renagel).

Серумният хлорид може да се увеличи при лечение с Ренагел (Renagel), тъй като хлоридът може да се обменя с фосфора в чревния лумен. Въпреки, че по време на клиничните проучвания не е наблюдавано клинично значимо увеличаване на серумния хлорид, той трябва да бъде наблюдаван така, както това се прави при рутинното наблюдение при пациенти на диализа. Един грам Ренагел (Renagel) съдържа приблизително 180 mg (5.1mEq) хлорид.



Тъй като на този етап все още не е налична информация за постоянно прилагане на sevelamerга период по-голям от една година, не може напълно да се изключи евентуалното абсорбиране и акумулиране на sevelamer при продължително постоянно лечение (вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

При пациенти на хемодиализа не са проведени проучвания за взаимодействието с други лекарствени продукти.

При проучвания за взаимодействие върху здрави доброволци Ренагел (Renagel) не е имал ефект върху бионаличността на дигоксин, варфарин, еналаприл или метопролол. Бионаличността на ципрофлоксацин, обаче е намаляла с 50%, когато е прилаган заедно с Ренагел (Renagel) в проучване с единична дневна доза. Следователно, Ренагел (Renagel) не трябва да се прилага заедно с ципрофлоксацин.

Ренагел (Renagel) може да се отрази на бионаличността на други лекарствени продукти. Когато се прилага кой да е лекарствен продукт, чиято намалена бионаличност би могла да има клинично значим ефект върху безопасността или ефикасността, този лекарствен продукт трябва да се прилага поне един час преди или три часа след Ренагел (Renagel), или лекарят следва да предвиди мониториране на нивата в кръвта.

При проведените проучвания върху животни съвместната употреба на една доза Ренагел (Renagel) с верапамил, хинидин, калцитриол, тетрациклин, варфарин, валпроева киселина, дигоксин, пропранолол, естрон и L-тироксин не промени върховите серумни концентрации или площта под кривата за серумните концентрации на тези продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на Ренагел (Renagel) не е установена при бременни или кърмещи жени. При проучванията върху животни нямаше доказателства, че sevelamer предизвиква токсичност на ембриона и плода. Ренагел (Renagel) трябва да се дава на бременни или кърмещи жени само при ясна необходимост и след внимателен анализ на рисковете / ползите както за майката, така и за плода или кърмачето (Вж. 5.3 Предклинични данни за безопасност).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е наблюдавано влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

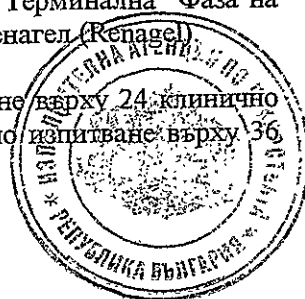
4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на неконтролирани клинични проучвания, включващи 384 пациенти, бяха докладвани следните нежелани реакции в $\geq 10\%$ от пациентите: болка, диария, гадене, повръщане, диспепсия, запек, инфекция, главоболие, респираторна патология, кашлица, понижаване на кръвното налягане, виене на свят, диспнея, тромбоза, оток на крайниците, случайни наранявания, болка в гърдите, коремна болка, фебрилитет, мускулни крампи на краката, повишено кръвно налягане и сърбежи.

В 1-10% от случаите при пациенти бяха наблюдавани следните нежелани реакции: флатуленция, сърдечносъдово разстройство, фарингит и обриви.

Всички тези нежелани ефекти се наблюдават обичайно при пациенти в Терминална Фаза на Бъбречна Недостатъчност (ТФБН) и не е задължително да се дължат на Ренагел (Renagel).

По време на двуседмично двойно сляпо, плацебо контролирано изпитване върху 24 клинично здрави доброволци и двуседмично двойно сляпо плацебо контролирано изпитване върху 36



пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, не бе констатирана статистическа разлика в разпространението на нежелани събития между Ренагел (Renagel) и плацебо групата.

Опит след пускането за употреба: В много редки случаи са наблюдавани чревна непроходимост и илеус / субилеус при пациенти на лечение с Ренагел (Renagel).

4.9 Предозиране

Не е докладван случай на предозиране на продукта.

Ренагел (Renagel) е бил даван на нормални клинично здрави доброволци в дозировка до 14 грама, еквивалентно на тридесет и пет 403 mg капсули (еквивалентно на тридесет и пет 400 mg таблетки) на ден, в продължение на осем дена без да се наблюдават нежелани реакции.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Лечение на хиперфосфатемия. АТС код: V03A E02.

Renagel съдържа sevelamer, неабсорбиращ се фосфат-свързващ поли- (алиламин хидрохлорид) полимер, несъдържащ метал и калций. Той съдържа множество амини, разделени от полимерната верига с един въглероден атом. Тези амини стават частично протонизирани в червата и взаимодействат с фосфатните молекули посредством йонно и водородно свързване. Чрез свързването на фосфатите в стомашночревния тракт, sevelamer намалява тяхната концентрация в серума.

Sevelamer намалява честотата на проявите на хиперкалциемия, в сравнение с пациенти, които прилагат единствено лекарства за свързване на фосфатите, базирани на калций, вероятно защото самият продукт не съдържа калций. Доказа се, че влиянието върху фосфатите и калция се запазва по време на цялото проучване с едногодишно наблюдение.

Sevelamer свързва жлъчните киселини *in vitro* и *in vivo* при експерименталните животински модели. Свързването на жлъчните киселини чрез йоннообменни смоли е установен метод за намаляване на холестерола в кръвта. По време на клиничните изпитвания средният LDL холестерол намалява с 15-31%. Този ефект се наблюдава след 2 седмици. Триглицеридите, HDL холестеролът и албуминът не се промениха.

По време на клиничните проучвания при пациенти на хемодиализа, самият sevelamer не показва сигурен и клинично значим ефект върху серумния цялостен паратироиден хормон (iPTH). При пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм Ренагел (Renagel) трябва да бъде прилаган в контекста на многообразен терапевтичен подход, който може да включва калциеви добавки, 1,25 – дихидрокси витамин D₃ или някой от неговите аналози, за да се намалят нивата на цялостния паратироиден хормон (iPTH).

Няма данни за влиянието на лечението с Ренагел (Renagel) върху костите. Ето защо разрешението за употреба бе дадено при условие да бъде проведено по-нататъшно сравнително проучване за изясняване на този въпрос.

5.2 Фармакокинетични свойства

Ренагел (Renagel) не се абсорбира от стомашночревния тракт според фармакокинетично проучване с единична доза върху клинично здрави доброволци. Фармакокинетичните проучвания не са провеждани върху пациенти с бъбречна недостатъчност (вж раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).



5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на предклиничните проучвания върху плъхове и кучета, Ренагел (Renagel), при доза 10 пъти по-висока от максималните човешки дози, намали абсорбирането на мастноразтворимите витамини D, E и K, и на фолиевата киселина.

При проучване върху плъхове, при дозировка на sevelamer 15-30 пъти по-висока от човешката доза, бе отчетено увеличаване на серумната мед. Този резултат не бе потвърден при проучванията върху кучета, нито при клиничните изпитвания.

В момента няма налични официални данни за канцерогенност. *In vitro* и *in vivo* проучванията, обаче, показваха, че Ренагел (Renagel) няма генотоксичен потенциал. Освен това лекарственият продукт не се абсорбира в стомашночревния тракт.

При репродуктивните проучвания нямаше доказателство, че sevelamer предизвиква смърт на ембриона, токсичност на плода или тератогенност при тестваните дози (до 1 г/кг/ден при зайци и до 4.5 г/кг/ден при плъхове). Бяха наблюдавани липси на скелетно вкостяване на няколко места в плода на женските плъхове, при които дозата sevelamer бе 8-20 пъти по-висока от максималната човешка доза от 200 mg/kg. Тези ефекти могат да са резултат от намаляването на витамин D и/или витамин K при тези високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Всяка таблетка съдържа: silica, colloidal anhydrous and stearic acid.

Глазурата на таблетките съдържа: hypromellose and diacetylated monoglycerides.

Мастилото на надписа съдържа: iron oxide black (E172), propylene glycol and hypromellose.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура до 25°C.

Пазете бутилката плътно затворена.

6.5 Данни за опаковката

Високоплътностни полиетиленови бутилки, с полипропиленова капачка, безопасна за деца, и със запечатващо покритие.

Съдържание на опаковката:

Таблетки 400 mg	1 x 360 таблетки
	2 x 360 таблетки
	3 x 360 таблетки

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО



Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, The Netherlands

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ
20020572

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО/
12.07.2002

10. ДАТА НА /ЧАСТИЧНА/ АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

