

1. IME ZDRAVILA

Sevelamer Lek 800 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg sevelamerijevega karbonata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 286,25 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Ovalne (20 mm x 7 mm), bele do skoraj bele filmsko obložene tablete brez zareze. Tablete imajo vtisnjeno oznako 'SVL' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sevelamer Lek je indicirano za nadzor hiperfosfatemije pri odraslih bolnikih, ki prejemajo hemodializo ali peritonealno dializo.

Zdravilo Sevelamer Lek je indicirano tudi za nadzor hiperfosfatemije pri odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki niso na dializi, in imajo raven fosforja v serumu $\geq 1,78$ mmol/l.

Zdravilo Sevelamer Lek je treba uporabljati v smislu večstranskega pristopa zdravljenja, ki lahko vključuje kalcijev dodatek, 1,25 - dihidroksi vitamin D₃ ali kakšen njegov analog, za nadziranje razvoja renalne osteodistrofije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetni odmerek

Priporočen začetni odmerek sevelamerijevega karbonata je 2,4 g ali 4,8 g na dan glede na klinične potrebe in ravni fosforja v serumu. Zdravilo Sevelamer Lek je treba jemati trikrat dnevno z obroki.

Ravni serumskega fosforja pri bolnikih	Skupni dnevni odmerek sevelamerijevega karbonata, vzet skupaj s 3 obroki na dan
1,78 – 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	2,4 g*
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	4,8 g*

*Plus nadaljnje titriranje po navodilih

Bolnikom, ki so prej uživali vezalce fosfata (sevelamerijev klorid ali kalcijev sevelamerat), je treba zdravilo Sevelamer Lek dajati na osnovi gram za gram ter pri tem nadzirati ravni fosforja v serumu, da se zagotovijo optimalni dnevni odmerki.

Titriranje in vzdrževanje

Ravni fosforja v serumu je treba nadzirati in odmerek sevelamerijevega karbonata titrirati z 0,8 g trikrat na dan (2,4 g/dan) vsaka 2 - 4 tedne, dokler ni dosežena sprejemljiva raven fosforja v serumu. Zatem je treba ravni redno nadzirati.

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Sevelamer Lek, morajo uživati predpisano dieto.

V klinični praksi je zdravljenje kontinuirano glede na potrebo nadziranja ravni fosforja v serumu. Za pričakovati je, da bo povprečni dnevni odmerek približno 6 g.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Sevelamer Lek nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 6 let, niti pri otrocih s telesno površino manj kot 0,75 m².

Pediatrični bolniki morajo zdravilo dobiti v peroralni suspenziji, ker tablete za to populacijo niso primerne.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete se jemljejo cele in se jih ne sme zdrobiti, prežvečiti ali zlomiti v kose pred uporabo. Zdravilo Sevelamer Lek je treba jemati s hrano in ne na prazen želodec.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hipofosfatemija.
- Obstrukcija črevesja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnosti in učinkovitosti zdravila Sevelamer Lek pri odraslih s kronično boleznijo ledvic, ki niso na dializi, z ravni fosforja v serumu < 1,78 mmol/l, niso ugotavljali. Zaradi tega uporaba zdravila Sevelamer Lek trenutno ni priporočena pri teh bolnikih.

Varnosti in učinkovitosti zdravila Sevelamer Lek niso ugotavljali pri bolnikih z naslednjimi boleznimi:

- disfagija;
- motnje požiranja;
- hude motnje gastrointestinalnega gibanja vključno z nezdravljeno ali hudo gastroparezo, zadrževanja vsebine v želodcu in nenormalnega ali nerednega gibanja črevesja;
- kronična vnetna črevesna bolezen v aktivni fazi;
- velika operacija gastrointestinalnega trakta.

Pri uporabi zdravila Sevelamer Lek pri teh bolnikih je zato potrebna previdnost.

Obstrukcija črevesja in ileus/subileus

V zelo redkih primerih so opazili obstrukcijo črevesja in ileus/subileus pri bolnikih, zdravljenih s sevelamerijevim kloridom, ki vsebuje enako učinkovino kot sevelamerijev karbonat (kapsule/tablete). Predhodni simptom je lahko zaprtje. Bolnike z zaprtjem je potrebno med zdravljenjem z zdravilom Sevelamer Lek skrbno nadzorovati. Pri bolnikih, ki imajo hudo zaprtje ali druge hude gastrointestinalne simptome, je treba ponovno pretehtati smiselnost zdravljenja z zdravilom Sevelamer Lek.

V maščobi topni vitamini

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic (KBL) se lahko pojavijo nizke ravni v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K, odvisno od vnosa s hrano in resnosti bolezni. Ni mogoče izključiti, da lahko zdravilo Sevelamer Lek veže v maščobi topne vitamine v zaužiti hrani. Pri bolnikih, ki ne jemljejo vitaminskih nadomestkov, a se zdravijo s sevelamerom, je treba ravni vitaminov A, D, E in K v serumu redno meriti. Če je potrebno, se priporoča redno jemanje vitaminskih nadomestkov. Priporoča se, da bolniki s KBL, ki niso na dializi, dobivajo nadomestke vitamina D (približno 400 i.e. naravnega vitamina D na dan), ki je lahko del multivitaminskega pripravka, ki ga bolniki jemljejo poleg odmerka zdravila Sevelamer Lek. Pri bolnikih, ki

so na peritonealni dializi, se priporoča dodatno nadziranje v maščobi topnih vitaminov in folne kisline, ker ravni vitaminov A, D, E in K pri teh bolnikih niso merili v okviru klinične študije.

Pomanjkanje folata

Trenutno ni dovolj podatkov, da bi izključili možnost pomanjkanja folata med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Sevelamer Lek.

Hipokalcemija/hiperkalcemija

Pri bolnikih s KBL lahko pride do hipokalcemije ali hiperkalcemije. Zdravilo Sevelamer Lek ne vsebuje kalcija. Zato je treba ravni kalcija v serumu redno nadzirati, in če je treba, dodajati elementarni kalcij.

Metabolična acidoza

Bolniki s kronično ledvično boleznijo so nagnjeni k razvoju metabolične acidoze. Kot del dobre klinične prakse se zato priporoča nadziranje ravni bikarbonata v serumu.

Peritonitis

Bolniki na dializi so izpostavljenih nekaterim tveganjem za okužbe, ki so odvisne od načina dialize, ki jo prejemajo. Peritonitis je znan zaplet pri bolnikih, ki prejemajo peritonealno dializo, in v kliničnih študijah s sevelamerijevim hidrokloridom so poročali o več primerih peritonitisa v skupini, ki je prejela sevelamer, kot v kontrolni skupini. Bolnike na peritonealni dializi je treba skrbno nadzirati, da se zagotovi pravilna uporaba ustreznih aseptičnih tehnik in hitro prepoznavanje in obravnavanje vseh znakov in simptomov, povezanih s peritonitisom.

Težave s požiranjem in dušenjem

Občasno so poročali o težavah s požiranjem tablet Sevelamer Lek. Pri več primerih je šlo za bolnike z drugimi obstoječimi boleznimi, vključno s težavami s požiranjem ali nepravilnostmi požiralnika. Zato je pri teh bolnikih potrebna posebna previdnost pri uporabi zdravila Sevelamer Lek. Pri bolnikih z anamnezo težav s požiranjem razmislite o uporabi sevelamera v obliki praška za peroralno suspenzijo.

Hipotiroidizem

Priporoča se skrbno nadziranje bolnikov s hipotiroidizmom, ki dobivajo sevelamerijev karbonat sočasno z levotiroksinom (glejte poglavje 4.5).

Dolgotrajno kronično zdravljenje

V eno leto trajajočem kliničnem preskušanju niso opazili znakov akumulacije sevelamera. Vendar pa možne absorpcije in akumulacije sevelamera v dolgotrajnem kroničnem zdravljenju (> eno leto) ni mogoče čisto izključiti (glejte poglavje 5.2).

Hiperparatiroidizem

Zdravilo Sevelamer Lek ni indicirano za nadzorovanje hiperparatiroidizma. Pri bolnikih s sekundarnim hiperparatiroidizmom je treba zdravilo Sevelamer Lek uporabljati v smislu večstranskega pristopa zdravljenja, ki lahko vključuje kalcij kot dodatke, 1,25 - dihidroksi vitamin D₃ ali kakšen njegov analog za nižanje ravni intaktnega paratiroidnega hormona (iPTH).

Vnetne bolezni prebavil

V literaturi so poročali o primerih resnih vnetnih bolezni različnih delov prebavil (vključno z resnimi zapleti, kot so npr. krvavitev, perforacija, ulceracija, nekroza, kolitis in masa v debelem/slepem črevesu), povezanih s prisotnostjo kristalov sevelamerja (glejte poglavje 4.8). Vnetne motnje lahko po prenehanju uporabe sevelamerja minejo. Pri bolnikih, ki se jim pojavijo hudi simptomi, povezani s prebavili, je treba znova oceniti razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja s sevelamerijevim karbonatom.

Laktozna intoleranca

Zdravilo Sevelamer Lek vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dializa

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, niso preučevali medsebojnega delovanja zdravil.

Ciprofloksacin

V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih je sevelamerijev klorid, ki vsebuje enako učinkovino kot zdravilo Sevelamer Lek, zmanjšal biološko uporabnost ciprofloksacina za približno 50 % pri sočasni uporabi s sevelamerijevim kloridom v študiji z enim odmerkom. Zato se zdravilo Sevelamer Lek ne sme jemati istočasno s ciprofloksacinom.

Ciklosporin, mofetilmikofenolat in takrolimus pri bolnikih po presaditvi

Pri bolnikih po presaditvi so poročali o znižanih ravnih ciklosporina, mofetilmikofenolata in takrolimusa pri sočasnem dajanju s sevelamerijevim kloridom, kar pa ni imelo kliničnih posledic (npr. zavrnitve presadka). Možnosti medsebojnega delovanja ni mogoče izključiti, zato je treba razmisliti o skrbnem nadziranju koncentracij ciklosporina, mikofenolata mofetila in takrolimusa v krvi v času uporabe te kombinacije in po prekinitvi.

Levotiroksin

Poročali so o zelo redkih primerih hipotiroidizma pri bolnikih, ki so sočasno prejeli sevelamerijev klorid, ki vsebuje enako učinkovino kot sevelamerijev karbonat, in levotiroksin. Zato se pri bolnikih, ki dobivajo sevelamerijev karbonat in levotiroksin, priporoča skrbno nadziranje ravni ščitnico stimulirajočega hormona (thyroid stimulating hormone - TSH).

Antiaritmična in antiepileptična zdravila

Bolniki, ki jemljejo antiaritmična zdravila za nadzor aritmij in antiepileptična zdravila za nadzor epileptičnih napadov, so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Pri predpisovanju zdravila Sevelamer Lek bolnikom, ki jemljejo tudi omenjena zdravila, je potrebna previdnost.

Digoksin, varfarin, enalapril ali metoprolol

Ko so preučevali medsebojno delovanje z drugimi zdravili pri zdravih prostovoljcih, ni imel sevelamerijev klorid, ki vsebuje enako učinkovino kot sevelamerijev karbonat, nobenega učinka na biološko uporabnost digoksina, varfarina, enalapрила ali metoprolola.

Zaviralci protonske črpalke

Med izkušnjami v obdobju trženja so poročali o zelo redkih primerih zvišanih ravni fosforja pri bolnikih, ki so sočasno jemali sevelamerijev klorid in zaviralce protonske črpalke.

Biorazpoložljivost

Zdravilo Sevelamer Lek se ne absorbira in lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil. Pri dajanju katerih koli zdravil, pri katerih ima lahko zmanjšanje biološke uporabnosti klinično značilen vpliv na varnost ali učinkovitost, je treba zdravilo vzeti vsaj eno uro pred ali tri ure po zaužitju zdravila Sevelamer Lek, ali pa mora zdravnik razmisliti o nadzoru ravni v krvi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi sevelamera pri nosečnicah ni podatkov, ali pa so ti omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri dajanju sevelamera podganam v visokih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Pokazalo se je tudi, da sevelamer zmanjšuje absorpcijo številnih vitaminov, vključno s folno kislino (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Sevelamer Lek naj nosečnice uporabljajo le, če ga nujno potrebujejo, in po skrbni presoji razmerja med koristmi in tveganjem za mater in zarodek.

Dojenje

Ni znano, ali se sevelamer/metaboliti izločajo v mleko pri človeku. Lastnost sevelamera, da se ne absorbira, kaže na to, da izločanje sevelamera v mleko ni verjetno. Odločitev o nadaljevanju/prekinitvi dojenja ali nadaljevanju/prekinitvi zdravljenja z zdravilom Sevelamer Lek je treba sprejeti ob upoštevanju dejavnikov prednosti dojenja za otroka in prednosti terapije z zdravilom Sevelamer Lek za bolnico.

Plodnost

Ni podatkov o učinku sevelamera na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih so pokazale, da sevelamer ne vpliva na plodnost pri samcih in samičkah podgan pri izpostavljenosti primerjalnemu odmerku pri človeku, dvakrat večjemu od največjega odmerka v kliničnem preskušanju 13 g/dan, na osnovi relativne površine telesa.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Sevelamerjev karbonat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Vsi najpogostejši neželeni učinki ($\geq 5\%$ bolnikov) so bili v organskem sistemu bolezni prebavil. Večina neželenih učinkov je bila po intenzivnosti blaga do zmerna.

Seznam neželenih učinkov

Varnost sevelamera (bodisi kot karbonata in kloridne soli) je bila raziskana v številnih kliničnih preskušanjih, ki so zajela skupaj 969 bolnikov na hemodializi, pri katerih je zdravljenje trajalo med 4 do 50 tednov (724 bolnikov, zdravljenih s sevelamerijevim kloridom, in 245 s sevelamerijevim karbonatom), 97 bolnikov na peritonealni dializi, pri katerih je zdravljenje trajalo 12 tednov (vsi zdravljeni s sevelamerijevim kloridom) in 128 bolnikov s KBL, ki niso na dializi, pri katerih je zdravljenje trajalo med 8 do 12 tednov (79 bolnikov, zdravljenih s sevelamerijevim kloridom, in 49 s sevelamerijevim karbonatom).

Neželeni učinki, ki so se pojavili med kliničnimi študijami ali tisti, o katerih so spontano poročali po začetku trženja, so glede na pogostnost naštetih v spodnji preglednici. Po stopnji poročanja so razvrščeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Zelo redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema			Preobčutljivost*	
Bolezni prebavil	Navzea, bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha, zaprtost	Diareja, dispepsija, flatulenca, bolečine v trebuhu		Obstrukcija črevesja, ileus/subileus, perforacija črevesja ¹ , gastrointestinalna krvavitev* ¹ , črevesna razjeda* ¹ , gastrointestinalna nekroza* ¹ , kolitis* ¹ , masa v črevesu* ¹
Bolezni kože in podkožja				Pruritus, izpuščaj
Preiskave				Kristalen depozit v črevesu* ¹

*izkušnje po začetku trženja zdravila

¹Glejte opozorilo o vnetih gastrointestinalnih motnjah v poglavju 4.4

Pediatrična populacija

Na splošno so varnostne značilnosti pri otrocih in mladostnikih (starih od 6 do 18 let) podobne kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Sevelamerijev klorid, ki vsebuje enako učinkovino kot sevelamerijev karbonat, so dajali zdravim prostovoljcem v odmerkih do 14 gramov na dan za osem dni brez pojava neželenih učinkov. Pri bolnikih s KBL je bil največji preučen povprečni dnevni odmerek 14,4 grama sevelamerijev karbonata v obliki enega dnevnega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje hiperfosfatemije.

Oznaka ATC: V03A E02.

Zdravilo Sevelamer Lek vsebuje sevelamer, premrežen polimer, ki veže fosfate, se ne absorbira in ne vsebuje kovin ali kalcija. Sevelamer vsebuje številne amine, ki jih od polimerne verige ločuje le en ogljik, ki postane v želodcu protoniran. Ti protonirani amini v črevesju vežejo ione z negativnim nabojem kot so fosfati, ki jih vnesemo s hrano. Z vezavo fosfata v prebavnem traktu in zmanjšanjem absorpcije sevelamer znižuje koncentracijo fosfata v serumu. V času odmerjanja vezalcev fosfata je vedno treba redno nadzirati ravni fosfata v serumu.

V dveh randomiziranih, navzkrižnih kliničnih študijah se je pri bolnikih, ki so dobivali sevelamerijev karbonat v obliki tablete in praška trikrat na dan, pokazal kot terapevtsko enakovreden s sevelamerijevim kloridom in zato učinkovit pri nadziranju fosforja v serumu pri bolnikih s KBL na hemodializi.

Prva študija pri 79 bolnikih na hemodializi, zdravljenih v dveh naključnih 8-tedenskih obdobjih (srednje časovno uteženo povprečje fosforja v serumu je bilo $1,5 \pm 0,3$ mmol/l za sevelamerijev karbonat kot tudi za sevelamerijev klorid) je pokazala, da je pri odmerjanju tablet trikrat dnevno sevelamerijev karbonat enakovreden sevelamerijevemu kloridu. Druga študija pri 31 bolnikih s hiperfosfatemijo na hemodializi (opredeljeno kot ravni fosforja v serumu $\geq 1,78$ mmol/l), zdravljenih v dveh naključnih 4-tedenskih obdobjih (srednje časovno uteženo povprečje fosforja v serumu je bilo $1,6 \pm 0,5$ mmol/l za prašek sevelamerijevega karbonata in $1,7 \pm 0,4$ mmol/l za tablete sevelamerijevega klorida) je pokazala, da je pri odmerjanju trikrat dnevno sevelamerijev karbonat v obliki praška enakovreden sevelamerijevemu kloridu v obliki tablet.

Med kliničnimi študijami pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, sam sevelamer ni imel trajnega in klinično pomembnega učinka na intaktni paratiroidni hormon (iPTH). Vendar pa so v 12-tedenski študiji, ki je zajemala bolnike na peritonealni dializi, opazili podobna znižanja iPTH v primerjavi z bolniki, ki so

prejemali kalcijev acetat. Pri bolnikih s sekundarnim hiperparatiroidizmom je treba zdravilo Sevelamer Lek uporabljati v smislu večstranskega pristopa zdravljenja, ki lahko vključuje kalcij kot dodatke, 1,25 - dihidroksi vitamin D₃ ali kakšen njegov analog za nižanje ravni intaktnega paratiroidnega hormona (iPTH).

Pri živalskih modelih se je pokazalo, da sevelamer veže žolčne kisline *in vitro* in *in vivo*. Vežava žolčne kisline s smolami za ionsko izmenjavo je uveljavljena metoda zniževanja holesterola v krvi. V kliničnih preskušanjih sevelamera je povprečna vrednost skupnega holesterola in holesterola LDL upadla za 15-39 %. Zmanjšanje holesterola je bilo vidno po 2 tednih zdravljenja, vzdržuje pa se ga z dolgoročnim zdravljenjem. Ravni trigliceridov, HDL holesterola in albumina se po zdravljenju s sevelamerom niso spremenile.

Ker sevelamer veže žolčne kisline, lahko vpliva na absorpcijo v maščobi topnih vitaminov kot so A, D, E in K.

Sevelamer ne vsebuje kalcija in zmanjšuje pojavnost epizod hiperkalcemije v primerjavi z bolniki, ki uporabljajo samo vezalce fosfata na podlagi kalcija. Dokazali so, da se učinki sevelamera na fosfat in kalcij ohranijo ves čas študije z enoletnim spremljanjem. Ta informacija je bila pridobljena v študijah, kjer so uporabili sevelamerijev klorid.

Varnost in učinkovitost sevelamerijevega karbonata pri hiperfosfatemičnih pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic (KBL) so ocenili v multicentrični študiji z dvema obdobjema: 2-tedenskim, randomiziranim, s placebom kontroliranim obdobjem uporabe fiksnega odmerka (UFO), ki mu je sledilo 6-mesečno obdobje titriranja odmerka (OTO) z eno samo skupino in odprtim načrtom zdravljenja. V študijo je bil v celoti randomiziran 101 bolnik (starost od 6 do 18 let in razpon telesne površine od 0,8 do 2,4 m²). Med 2-tedenskim UFO je 49 bolnikov prejemalo sevelamerijev karbonat in 51 placebo. Potem so med 26-tedenskim OTO vsi bolniki prejemali sevelamerijev karbonat. Študija je dosegla svoj primarni opazovani dogodek: to pomeni, da je sevelamerijev karbonat v primerjavi s placebom znižal koncentracijo fosforja v serumu za povprečno -0,90 mg/dl (po metodi najmanjših kvadratov); dosegla je tudi sekundarne opazovane dogodke učinkovitosti. Pediatričnim bolnikom, ki so imeli hiperfosfatemijo zaradi KBL, je sevelamerijev karbonat v primerjavi s placebom med 2-tedenskim UFO značilno znižal koncentracijo fosforja v serumu. Pri pediatričnih bolnikih, ki so sevelamerijev karbonat prejemali med 6-mesečnim OTO z odprtim načrtom zdravljenja, se je odziv na zdravljenje ohranil. 27 % pediatričnih bolnikov je ob koncu zdravljenja doseglo za svojo starost primerno koncentracijo fosforja v serumu. Ta delež je bil v podskupini bolnikov na hemodializi 23 % in v podskupini bolnikov na peritonealni dializi 15 %. Telesna površina ni vplivala na odziv na zdravljenje med 2-tedenskim UFO, niso pa opazili nobenega odziva pri pediatričnih bolnikih s kvalifikacijsko koncentracijo fosforja < 7,0 mg/dl. Večina neželenih učinkov, ki so bili zabeleženi kot povezani ali morebiti povezani s sevelamerijevim karbonatom, je bila prebavnih. Med uporabo sevelamerijevega karbonata v študiji niso opazili novih tveganj ali varnostnih signalov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetičnih študij s sevelamerijevim karbonatom niso izvajali. Sevelamerijev klorid, ki vsebuje enako učinkovino kot sevelamerijev karbonat, se ne absorbira iz prebavnega trakta, kar potrjuje študija absorpcije pri zdravih prostovoljcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti sevelamera ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije karcinogenosti s sevelamerijevim kloridom, danim peroralno, so izvajali na miših (odmerki do 9 g/kg/dan) in podganah (0,3, 1 ali 3 g/kg/dan). Opazili so večjo pojavnost papiloma tranzicijskih celic mehurja pri podganjih samcih v skupini z visokimi odmerki (primerjalni odmerek pri človeku je dvakrat večji od največjega odmerka v kliničnem preskušanju, ki je 14,4 g). Pri miših niso opazili povečanja pojavnosti tumorjev (primerjalni odmerek pri človeku 3-krat večji od največjega odmerka v kliničnem preskušanju).

V *in vitro* citogenetskem testu pri sesalcih z aktivacijo presnove je sevelamerijev klorid povzročil statistično značilno povečanje števila strukturnih kromosomskih aberacij. Sevelamerijev klorid ni bil mutagen v Amesovem preskusu bakterijskih mutacij.

Pri podganah in psih je sevelamer zmanjšal absorpcijo v maščobi topnih vitaminov D, E in K (koagulacijski dejavniki) in folne kisline.

Primanjkljaje skeletalne osifikacije so opazili na več mestih pri fetusu podganjih samic s srednjimi in visokimi odmerki sevelamera (primerjalni odmerek pri človeku je manj kot je največji odmerek v kliničnem preskušanju, ki je 14,4 g). Učinki so lahko sekundarni po pomanjkanju vitamina D.

Pri brejih kunčjih samicah, ki so dobivale peroralne odmerke sevelamerijevega klorida z gavažo v času organogeneze, je prišlo do zgodnje resorpcije v skupini, ki je dobivala visoke odmerke (primerjalni odmerek pri človeku je dvakrat večji od največjega odmerka v kliničnem preskušanju).

Sevelamerijev klorid ni okvaril sposobnosti razmnoževanja podganjih samcev ali samic v študiji z dietnim odmerjanjem, v kateri so bile samice obravnavane 14 dni pred parjenjem in ves čas brejosti, samci pa 28 dni pred parjenjem. Najvišji odmerek v tej študiji je bil 4,5 g/kg/dan (primerjalni odmerek pri človeku je dvakrat večji od največjega odmerka v kliničnem preskušanju, ki je 13 g/dan, na osnovi relativne površine telesa).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
cinkov stearat

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
diacetilirani monogliceridi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE platenka s polipropilenskim pokrovom s 180, 200 ali 210 tabletami (z ali brez škatle).

Skupno pakiranje, ki vsebuje dve platenki s 180, 200 ali 210 tabletami v posamezni platenki (škatla z dvema platenkama).

Skupno pakiranje, ki vsebuje tri platenke s 180, 200 ali 210 tabletami v posamezni platenki (škatla s tremi platenkami).

Samo za platenke, ki vsebujejo sušilno sredstvo:

HDPE platenka vsebuje tudi sušilno sredstvo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01943/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08.12.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 5. 12. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 9. 2019