

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Sevelamer Sandoz 800 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 800 mg sevelamerkarbonata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 271,94 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ovalne, bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete (20 mm x 7 mm) bez razdjelne crte. Tablete imaju utisnutu oznaku „SVL“ na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Sevelamer Sandoz je indiciran za kontrolu hiperfosfatemije u odraslih bolesnika koji su na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi.

Sevelamer Sandoz je indiciran za kontrolu hiperfosfatemije u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji nisu na dijalizi, a koji imaju razinu fosfora u serumu > 1,78 mmol/l.

Sevelamer Sandoz se treba primjenjivati u sklopu multiterapijskog pristupa koji može uključivati nadomjestke kalcija i 1,25-dihidroksi vitamin D3 ili neki od njegovih analoga, kako bi se kontrolirao razvoj bubrežne osteodistrofije.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Početna doza

Preporučena početna doza lijeka sevelamerkarbonata je 2,4 g ili 4,8 g na dan, ovisno o kliničkim potrebama i razini fosfora u serumu. Sevelamer Sandoz se mora uzimati triput na dan uz obrok.

Razina fosfora u serumu u bolesnika	Ukupna dnevna doza sevelamerkarbonata koju treba uzeti raspoređenu na 3 dnevna obroka
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*

\* uz naknadnu titraciju vidjeti dio „Titracija i održavanje”

Bolesnicima koji su prethodno uzimali vezače fosfata (sevelamerklorid ili vezače fosfata na bazi kalcija) Sevelamer Sandoz se mora davati gram za gram, uz praćenje razina fosfora u serumu kako bi se osigurala primjena optimalnih dnevnih doza.

#### Titracija i održavanje

Razine fosfora u serumu moraju se pratiti i doza sevelamerkarbonata titrirati u koracima od 0,8 g tri puta na dan (2,4 g/dan) svaka 2 do 4 tjedna dok se ne postigne prihvatljiva razina fosfora u serumu te redovito nakon toga.

Bolesnici koji uzimaju Sevelamer Sandoz moraju se pridržavati propisane prehrane.

U kliničkoj će praksi liječenje biti kontinuirano s obzirom na potrebu kontrole razina fosfora u serumu, a očekuje se da će prosječna dnevna doza iznositi približno 6 g na dan.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih osoba.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

##### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Sevelamer Sandoz u djece mlađe od 6 godina ili u djece s površinom tijela ispod 0,75 m<sup>2</sup> nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Sevelamer Sandoz u djece starije od 6 godina i s površinom tijela iznad 0,75 m<sup>2</sup> su ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1.

Pedijatrijskim bolesnicima treba biti primijenjena oralna suspenzija budući da tablete nisu prikladne za ovu populaciju.

##### Način primjene

Peroralna primjena.

Tablete se moraju progutati neoštećene i ne smiju se drobiti, žvakati ni lomiti na komadiće prije primjene. Sevelamer Sandoz treba se uzimati s hranom, a ne na prazan želudac.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Hipofosfatemija
- Opstrukcija crijeva.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nije ustanovljena sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Sevelamer Sandoz u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji nisu na dijalizi, a koji imaju razinu fosfora u serumu < 1,78 mmol/l. Stoga se zasad ne preporučuje primjena lijeka Sevelamer Sandoz u tih bolesnika.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Sevelamer Sandoz nije ustanovljena u bolesnika sa sljedećim poremećajima:

- disfagijom

- poremećajima gutanja
- teškim poremećajima motiliteta gastrointestinalnog trakta uključujući i neliječenu ili tešku gastroparezu, retenciju želučanog sadržaja te neuobičajenu ili nepravilnu peristaltiku crijeva
- aktivnom upalnom bolešću crijeva
- velikim operativnim zahvatom u gastrointestinalnom traktu

Liječenje tih bolesnika lijekom Sevelamer Sandoz treba započeti tek nakon pomne procjene koristi i rizika. Ako je terapija započeta, bolesnike koji boluju od tih poremećaja treba nadzirati. Liječenje sevelamerom se treba ponovo procijeniti u bolesnika koji razviju tešku konstipaciju ili druge teške gastrointestinalne simptome.

#### Opstrukcija crijeva i ileus/subileus

U vrlo rijetkim slučajevima su tijekom liječenja sevelamerkloridom (kapsule/tablete), koji sadrži istu djelatnu tvar kao sevelamerkarbonat, u bolesnika opaženi opstrukcija crijeva i ileus/subileus. Konstipacija može biti simptom koji im prethodi. Bolesnike koji pate od konstipacije treba pomno nadzirati tijekom liječenja lijekom Sevelamer Sandoz. Treba ponovno procijeniti nastavak liječenja lijekom Sevelamer Sandoz u bolesnika koji razviju tešku konstipaciju ili im se jave drugi teški gastrointestinalni simptomi.

#### Vitamini topivi u mastima i manjak folata

U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću mogu se razviti niske razine vitamina A, D, E i K, koji su topivi u mastima, što ovisi o unosu hrane i težini bubrežne bolesti. Ne može se isključiti mogućnost da Sevelamer Sandoz veže vitamine topive u mastima iz konzumirane hrane. U bolesnika koji ne uzimaju vitaminsku dopunu, a liječe se sevelamerom, treba redovito kontrolirati status vitamina A, D, E i K u serumu. Ako je potrebno, preporučuje se propisati vitaminsku dopunu. Bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolešću koji nisu na dijalizi preporučuje se davati nadomjestke vitamina D (približno 400 IU nativnog vitamina D dnevno), koji mogu biti dio multivitaminskog pripravka koji se mora uzimati odvojeno od doze lijeka Sevelamer Sandoz. U bolesnika na peritonealnoj dijalizi preporučuje se dodatno praćenje razine vitamina topivih u mastima i folne kiseline, jer se u kliničkom ispitivanju u tih bolesnika nisu mjerile vrijednosti vitamina A, D, E i K.

Trenutno nema dovoljno podataka da bi se mogla isključiti mogućnost manjka folata tijekom dugotrajnog liječenja lijekom Sevelamer Sandoz. Ako bolesnici ne uzimaju nadomjeske folne kiseline, a liječe se sevelamerom, potrebno je redovno pratiti razinu folata.

#### Hipokalcijemija/hiperkalcijemija

Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću mogu razviti hipokalcijemiju ili hiperkalcijemiju. Sevelamer Sandoz ne sadrži kalcij. Stoga je potrebno u redovitim intervalima nadzirati razine kalcija u serumu te po potrebi davati dopunu elementarnog kalcija.

#### Metabolička acidoza

Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću imaju predispoziciju za razvoj metaboličke acidoze. Stoga se, u sklopu dobre kliničke prakse, preporučuje pozornije praćenje razina bikarbonata u serumu.

#### Peritonitis

Bolesnici na dijalizi izloženi su određenim rizicima od infekcije specifične za pojedinu vrstu dijalize. Peritonitis je poznata komplikacija u bolesnika koji su na peritonealnoj dijalizi, a u kliničkom ispitivanju sevelamerklorida prijavljen je veći broj slučajeva peritonitisa u skupini liječenoj sevelamerkloridom nego u kontrolnoj skupini. Stoga je potrebno pomno nadzirati bolesnike na peritonealnoj dijalizi kako bi se osigurala ispravna primjena odgovarajuće aseptičke tehnike te brzo prepoznali i liječili svi znakovi i simptomi povezani s peritonitisom.

#### Poteškoće s gutanjem i gušenjem

Manje često su prijavljene poteškoće s gutanjem Sevelamer Sandoz tableta. Mnogi od tih slučajeva odnosili su se na bolesnike s popratnim bolestima, uključujući poremećaje gutanja i anomalije jednjaka. Sposobnost normalnog gutanja se mora pomno pratiti u bolesnika s popratnim bolestima. U bolesnika koji su prethodno imali poteškoća s gutanjem treba razmotriti primjenu sevelamera u obliku praška.

#### Hipotireoza

Preporučuje se pozornije praćenje bolesnika koji pate od hipotireoze i istodobno uzimaju sevelamerkarbonat i levotiroksin (vidjeti dio 4.5).

#### Hiperparatireoza

Sevelamer Sandoz nije indiciran za kontrolu hiperparatireoze. Bolesnici sa sekundarnom hiperparatireozom trebaju uzimati Sevelamer Sandoz u sklopu multiterapijskog pristupa koji može uključivati nadomjestke kalcija te 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> ili neki od njegovih analoga kako bi se snizila razina intaktnog paratiroidnog hormona (iPTH).

#### Upalni gastrointestinalni poremećaji

Prijavljivi su slučajevi ozbiljnih upalnih poremećaja različitih dijelova gastrointestinalnog trakta (uključujući ozbiljne komplikacije kao što su hemoragija, perforacija, ulceracija, nekroza, kolitis i masa u crijevima/cekumu) povezani s prisutnošću kristala sevelamera (vidjeti dio 4.8). Upalni poremećaji mogu se povući nakon prekida primjene sevelamera. Liječenje sevelamerkarbonatom treba ponovno razmotriti u bolesnika koji razvijaju teške gastrointestinalne simptome.

#### Nepodnošenje laktoze

Sevelamer Sandoz tablete sadržavaju laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Dijaliza

Nisu provedena ispitivanja interakcija u bolesnika na dijalizi.

#### Ciprofloksacin

U ispitivanjima interakcija u zdravih dobrovoljaca, prilikom istodobne primjene sevelamerklorida, koji sadrži istu djelatnu tvar kao Sevelamer Sandoz, i ciprofloksacina, sevelamerklorid je u ispitivanju s primjenom jedne doze smanjio bioraspoloživost ciprofloksacina za približno 50%. Stoga se Sevelamer Sandoz ne bi smio uzimati istodobno s ciprofloksacinom.

#### Ciklosporin, mofetilmikofenolat i takrolimus u transplantiranih bolesnika

Zabilježene su snižene vrijednosti ciklosporina, mofetilmikofenolata i takrolimusa u transplantiranih bolesnika kod istodobne primjene sevelamerklorida, bez kliničkih posljedica (npr. odbacivanja presatka). Ne može se isključiti mogućnost interakcije te treba razmotriti pažljivo praćenje koncentracija ciklosporina, mofetilmikofenolata i takrolimusa u krvi tijekom i nakon kombinirane primjene s lijekom Sevelamer Sandoz.

#### Levotiroksin

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi hipotireoze u bolesnika koji su istodobno primali sevelamerklorid, koji sadrži istu djelatnu tvar kao i sevelamerkarbonat, i levotiroksin. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje razina hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u bolesnika koji primaju sevelamerkarbonat i levotiroksin.

#### Lijekovi protiv aritmije i napadaja

Bolesnici koji uzimaju antiaritmike za kontrolu aritmija i lijekove protiv napadaja za kontrolu napadaja nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se moguće smanjenje apsorpcije ne može isključiti. Lijekove protiv aritmije je potrebno uzeti najmanje jedan sat prije ili tri sata nakon uzimanja lijeka Sevelamer Sandoz te se može razmotriti praćenje koncentracije u krvi.

#### Digoksin, varfarin, enalapril ili metoprolol

U ispitivanjima interakcija u zdravih dobrovoljaca, sevelamerklorid, koji sadrži istu djelatnu tvar kao Sevelamer Sandoz, nije utjecao na bioraspoloživost digoksina, varfarina, enalaprila ili metoprolola.

#### Inhibitori protonske pumpe

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi povećanih vrijednosti fosfata u bolesnika koji su istodobno uzimali inhibitore protonske pumpe i sevelamerkarbonat. Potrebno je oprez pri propisivanju inhibitora protonske pumpe bolesnicima koji su istovremeno liječeni lijekom Sevelamer Sandoz. Potrebno je pratiti razinu fosfata u serumu i posljedično prilagoditi dozu lijeka Sevelamer Sandoz.

#### Bioraspoloživost

Sevelamer Sandoz se ne apsorbira i može utjecati na bioraspoloživost drugih lijekova. Prilikom primjene bilo kojeg lijeka, čija bi smanjena bioraspoloživost mogla imati klinički značajan učinak na sigurnost ili djelotvornost, taj se lijek mora primijeniti najmanje jedan sat prije ili tri sata nakon lijeka Sevelamer Sandoz, ili liječnik mora razmotriti praćenje razina u krvi.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni sevelamera u trudnica ili su ograničeni. Istraživanja na životinjama pokazala su izvjestan stupanj reproduktivne toksičnosti kada je sevelamer primijenjen štakorima u visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Također se pokazalo da sevelamer smanjuje apsorpciju nekoliko vitamina, uključujući i folnu kiselinu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Sevelamer Sandoz se smije davati trudnicama samo ako je to prijeko potrebno i nakon pažljive analize rizika i koristi kako za majku tako i za fetus.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sevelamer/metaboliti u majčino mlijeko. Neapsorbirajuća narav sevelamera upućuje na to da njegovo izlučivanje u majčino mlijeko nije vjerojatno. Odluku o tome treba li nastaviti odnosno prekinuti dojenje ili nastaviti odnosno prekinuti liječenje lijekom Sevelamer Sandoz treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist od terapije lijekom Sevelamer Sandoz za majku.

#### Plodnost

Nema podataka o učinku sevelamera na plodnost u ljudi. Istraživanja na životinjama pokazala su da sevelamer nije štetno utjecao na plodnost mužjaka ni ženki štakora pri ekspoziciji dozama koje na temelju usporedbe relativne tjelesne površine odgovaraju dvostrukoj maksimalnoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima od 13 g/dan.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Sevelamerkarbonat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Sve najčešće nuspojave ( $\geq 5\%$  bolesnika) pripadale su među poremećaje probavnog sustava. One su većinom bile blagog do umjerenog intenziteta.

### Tablični popis nuspojava

Sigurnost primjene sevelamera (u obliku karbonata ili klorida) ispitana je u brojnim kliničkim ispitivanjima s ukupno 969 bolesnika na hemodijalizi čije je liječenje trajalo od 4 do 50 tjedana (724 bolesnika liječena su sevelamerkloridom, a 245 sevelamerkarbonatom), 97 bolesnika na peritonealnoj dijalizi čije je liječenje trajalo 12 tjedana (svi su liječeni sevelamerkloridom) i 128 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji nisu bili na dijalizi, čije je liječenje trajalo od 8 do 12 tjedana (79 bolesnika liječeno je sevelamerkloridom, a 49 sevelamerkarbonatom).

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja ili one koje su spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su prema učestalosti u tablici u nastavku. Stopa prijavljivanja definirana je kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

### Tablični popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost*	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, konstipacija	proljevi, dispepsija, flatulencija, bol u abdomenu		opstrukcija crijeva, ileus/subileus, perforacija crijeva <sup>1</sup> , gastrointestinalna hemoragija* <sup>1</sup> , ulceracija crijeva* <sup>1</sup> , gastrointestinalna nekroza* <sup>1</sup> , kolitis* <sup>1</sup> , masa u crijevima* <sup>1</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				pruritus, osip
Pretrage				kristalne naslage u crijevu* <sup>1</sup>

\*iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>1</sup> Vidjeti upozorenje o gastrointestinalnim upalnim poremećajima u dijelu 4.4

### Pedijatrijska populacija

Općenito, sigurnosni profil za djecu i adolescente (u dobi od 6 do 18 godina) sličan je sigurnosnom profilu odraslih.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Sevelamerklorid, koji sadrži istu djelatnu tvar kao sevelamerkarbonat, se davao normalnim, zdravim dobrovoljcima u dozama do 14 grama na dan tijekom osam dana bez štetnih učinaka. U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću najviša prosječna ispitivana dnevna doza iznosila je 14,4 grama sevelamerkarbonata u jednoj dnevnoj dozi. Simptomi uočeni u slučaju predoziranja slični su nuspojavama navedenim u dijelu 4.8, uključujući uglavnom zatvor i druge poznate gastrointestinalne poremećaje. Treba osigurati odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali terapijski pripravci, lijekovi za liječenje hiperkalijemije i hiperfosfatemije. ATK oznaka: V03AE02.

#### Mehanizam djelovanja

Sevelamer Sandoz sadrži sevelamer, neapsorbirajući umreženi polimer koji veže fosfate, a ne sadrži metale ni kalcij. Sevelamer sadrži brojne amine koji su od polimerne okosnice odvojeni jednim ugljikom, a koji u želucu veže na sebe protone. Protonirani amini u crijevima vežu negativno nabijene ione, kao što su fosfati iz hrane.

#### Farmakodinamički učinci

Vežući fosfate u gastrointestinalnom traktu i smanjujući njihovu apsorpciju, sevelamer snižava koncentraciju fosfora u serumu. Uvijek je nužno redovito pratiti razine fosfora u serumu tijekom primjene vezača fosfata.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva randomizirana ukrižena klinička ispitivanja dokazano je da je sevelamerkarbonat i u obliku tableta i u obliku praška za oralnu suspenziju, kada se primjenjuje tri puta na dan, terapijski ekvivalentan sevelamerkloridu, što znači da učinkovito kontrolira koncentracije fosfora u serumu u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji su na hemodijalizi.

U prvom je ispitivanju dokazano da je primjena tableta sevelamerkarbonata tri puta na dan bila jednako učinkovita kao primjena tableta sevelamerklorida tri puta na dan u 79 bolesnika na hemodijalizi liječenih tijekom dva nasumična 8-tjedna razdoblja liječenja (prosjeck srednjih vrijednosti serumskog fosfora, uzimajući u obzir vrijeme liječenja, bio je  $1,5 \pm 0,3$  mmol/l i kod primjene sevelamerkarbonata i kod primjene sevelamerklorida). Drugo je ispitivanje pokazalo da je sevelamerkarbonat u obliku praška primijenjen tri puta na dan bio jednako učinkovit kao tablete sevelamerklorida primijenjene tri puta na dan u 31 hemodijaliziranog bolesnika s hiperfosfatemijom (definiranom razinom fosfora u serumu  $\geq 1,78$  mmol/l) tijekom dva nasumična 4-tjedna razdoblja liječenja (srednje vrijednosti serumskog fosfora, uzimajući u obzir vrijeme liječenja, bile su  $1,6 \pm 0,5$  mmol/l kod primjene praška sevelamerkarbonata, odnosno  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l kod primjene tableta sevelamerklorida).

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika na hemodijalizi sevelamer sam nije imao trajan i klinički značajan učinak na intaktni paratiroidni hormon (iPTH) u serumu. U 12-tjednom ispitivanju koje je uključivalo bolesnike na peritonealnoj dijalizi uočena su slična smanjenja vrijednosti iPTH-a kao u bolesnika koji su primali kalcijev acetat. Bolesnici sa sekundarnom hiperparatireozom trebaju uzimati lijek Sevelamer Sandoz u sklopu multiterapijskog pristupa koji može uključivati nadomjestke kalcija te

1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> ili neki od njegovih analoga kako bi se snizile razine intaktnog paratiroidnog hormona (iPTH).

Dokazano je da sevelamer veže žučne kiseline *in vitro* i *in vivo* u eksperimentalnim životinjskim modelima. Vežanje žučnih kiselina smolama za ionsku izmjenu uobičajena je metoda snižavanja kolesterola u krvi. U kliničkim ispitivanjima sevelamera srednja vrijednost i ukupnog I LDL-kolesterola smanjena je za 15-39%. Sniženje razine kolesterola primjećuje se nakon 2 tjedna liječenja i održava se dugotrajnim liječenjem. Razine triglicerida, HDL kolesterola i albumina nisu se promijenile nakon liječenja sevelamerom.

S obzirom da veže žučne kiseline, sevelamer može ometati apsorpciju vitamina topivih u mastima, kao što su vitamini A, D, E i K.

Sevelamer ne sadrži kalcij te smanjuje incidenciju epizoda hiperkalcijemije u odnosu na bolesnike koji uzimaju samo vezače fosfata na bazi kalcija. Dokazalo se da su učinci na fosfor i kalcij održani tijekom cijelog ispitivanja uz jednogodišnje praćenje nakon ispitivanja. Ovi su podaci dobiveni u ispitivanjima u kojima se primjenjivao sevelamerklorid.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost sevelamerkarbonata u hiperfosfatemičnih pedijatrijskih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću procijenjeni su u multicentričnom ispitivanju s dvotjednim, randomiziranim, placebo kontroliranim razdobljem fiksne doze nakon čega je slijedilo šestomjesečno razdoblje titracije doze, otvorenog tipa s jednom skupinom. Ukupno je 101 bolesnik randomiziran za ispitivanje (u dobi od 6 do 18 godina s tjelesnom površinom u rasponu od 0,8 m<sup>2</sup> do 2,4 m<sup>2</sup>). Četrdesetdevet (49) bolesnika primilo je sevelamerkarbonat, a 51 je primio placebo tijekom 2 tjedna razdoblja fiksne doze. Nakon toga svi su bolesnici primili sevelamerkarbonat tijekom 26 tjedana razdoblja titracije doze. Ispitivanje je postiglo mjeru primarnog ishoda, što znači da je sevelamerkarbonat smanjio razinu fosfora u serumu za srednju vrijednost (dobivenu metodom najmanjih kvadrata) razlike od -0,90 mg/dL u usporedbi s placebo, i mjere sekundarnih ishoda djelotvornosti. U pedijatrijskih bolesnika s hiperfosfatemijom koja je posljedica kronične bolesti bubrega, sevelamerkarbonat značajno je smanjio razinu fosfora u serumu u usporedbi s placebo tijekom 2 tjedna razdoblja fiksne doze. Odgovor na liječenje bio je održan u pedijatrijskih bolesnika koji su primili sevelamerkarbonat tijekom šestomjesečog ispitivanja otvorenog tipa u razdoblju titracije doze. Na kraju liječenja 27% pedijatrijskih bolesnika dostiglo je razinu fosfora u serumu prikladnu za dob. Ove brojke bile su 23% u podskupini bolesnika na hemodijalizi, odnosno 15% u podskupini bolesnika na peritonealnoj dijalizi. Površina tijela nije utjecala na odgovor na liječenje tijekom 2 tjedna razdoblja fiksne doze, te je nasuprot tome, izostanak odgovora na liječenje zabilježen u pedijatrijskih bolesnika s početnom vrijednosti fosfora < 7,0 mg/dL. Većina nuspojava koje su prijavljene kao povezane ili potencijalno povezane sa sevelamerkarbonatom, bile su gastrointestinalne prirode. Nisu uočeni novi rizici ili sigurnosni signali kod primjene sevelamerkarbonata tijekom ispitivanja.

#### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja sa sevelamerkarbonatom. Sevelamerklorid, koji sadrži istu djelatnu tvar kao sevelamerkarbonat, ne apsorbira se iz gastrointestinalnog trakta, što je potvrđeno ispitivanjem apsorpcije na zdravim dobrovoljcima.

U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju nisu zabilježeni znakovi akumulacije sevelamera. Međutim, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost apsorpcije i akumulacije sevelamera tijekom dugotrajnog kroničnog liječenja (dulje od godine dana).

#### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci za sevelamer nisu otkrili poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti.



Provedena su ispitivanja karcinogenosti uz peroralnu primjenu sevelamerklorida na miševima (doze do 9 g/kg/dan) i štakorima (0,3, 1 ili 3 g/kg/dan). Uočena je povećana incidencija papiloma tranzicijskih stanica mokraćnog mjehura kod mužjaka štakora u skupini koja je primala visoku dozu (koja je odgovarala dvostrukoj najvišoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima od 14,4 g). Nije uočena povećana incidencija tumora kod miševa (pri dozi koja je odgovarala trostrukoj najvišoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima).

U *in vitro* citogenetskom testu s metaboličkom aktivacijom na sisavcima sevelamerklorid je prouzročio statistički značajno povećanje broja strukturnih kromosomskih aberacija. Sevelamerklorid se nije pokazao mutagenim u Amesovu testu bakterijskih mutacija.

U štakora i pasa sevelamer je smanjio apsorpciju vitamina topivih u mastima - vitamina D, E i K (faktora koagulacije) i folne kiseline.

Deficiti osifikacije primijećeni su na nekoliko skeletnih mjesta na plodovima ženki štakora kojima je sevelamer primijenjen u srednjim i visokim dozama (odgovarajuća doza za ljude manja je od maksimalne doze u kliničkim ispitivanjima od 14,4 g). Ti učinci mogu biti posljedica smanjenja razine vitamina D.

U gravidnih ženki kunića kojima je sevelamerklorid primijenjen peroralno kroz sondu tijekom organogeneze došlo je do povećanja rane resorpcije u skupini koja je dobila visoku dozu (odgovarajuća doza za ljude dvostruko je veća od maksimalne doze iz kliničkog ispitivanja).

Sevelamerklorid nije štetno djelovao na plodnost mužjaka ili ženki štakora u ispitivanju primjene lijeka u hrani u kojoj su ženke primale lijek od 14. dana prije parenja do kraja gestacije, a mužjaci tijekom 28 dana prije parenja. Najviša doza u ovom je ispitivanju bila 4,5 g/kg/dan (što na temelju usporedbe relativne tjelesne površine odgovara dvostrukoj najvišoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima od 13 g/dan).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tablete:

laktoza hidrat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
cinkov stearat

Film ovojnica:

hipromeloza (E464)  
diacetilirani monogliceridi

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

HDPE bočice s polipropilenskim zatvaračem koje sadrže 180, 200 ili 210 tableta po bočici (sa i bez kutije).

Višestruko pakiranje koje sadrži dvije bočice sa 180, 200 ili 210 tableta po bočici (dvije bočice u jednoj kutiji).

Višestruko pakiranje koje sadrži tri bočice sa 180, 200 ili 210 tableta po bočici (tri bočice u jednoj kutiji).

[Samo za bočice koje sadrže sredstvo za sušenje]: HDPE bočice sadrže sredstvo za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-817320041

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

29.01.2015./29.05.2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03. veljače 2021.