

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Sevelamerkarbonat Pliva 800 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 800 mg sevelamerkarbonata.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 286,25 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Sevelamerkarbonat Pliva je indiciran za kontrolu hiperfosfatemije u odraslih bolesnika na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi.

Sevelamerkarbonat Pliva je također indiciran za kontrolu hiperfosfatemije u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji nisu na dijalizi, a koji imaju razinu fosfora u serumu  $\geq 1,78$  mmol/l.

Sevelamerkarbonat Pliva je potrebno davati u sklopu višestrukoga terapijskog pristupa, koji može uključivati nadomjestke kalcija te 1,25-dihidroksi vitamina D<sub>3</sub> ili nekog od njegovih analoga, kako bi se kontrolirao razvoj bubrežne osteodistrofije.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Početna doza

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

| Razina fosfora u serumu bolesnika    | Ukupna dnevna doza sevelamerkarbonata koju je potrebno uzeti uz 3 obroka 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*                                                                          |

\*uz naknadnu titraciju, vidjeti dio „Titracija i održavanje“

Bolesnicima koji su već od ranije na terapiji pripravcima za vezanje fosfata (sevelamerklorid ili pripravci na bazi kalcija), Sevelamerkarbonat Pliva se mora davati po načelu „gram za gram“ uz praćenje razine fosfora u serumu kako bi se osigurala primjena optimalnih dnevnih doza.

#### Titriranje i održavanje

Razine fosfora u serumu se moraju nadzirati, a doza sevelamer karbonata titrirati u koracima od 0,8 g tri puta na dan (2,4 g/dan) svaka 2 – 4 tjedna, sve dok se ne postigne prihvatljiva razina fosfora u serumu, koju je potom potrebno redovito nadzirati.

Bolesnici koji uzimaju sevelamerkarbonat se moraju pridržavati propisane prehrane.

U kliničkoj praksi liječenje bi trebalo biti kontinuirano i utemeljeno na potrebama koje se određuju u skladu s razinom fosfora u serumu, a očekuje se da će dnevna doza iznositi prosječno oko 6 g na dan.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih osoba.

##### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

##### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost sevelamerkarbonata 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 sevelamerkarbonata 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. Sevelamerkarbonat Pliva se treba 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 i učinkovitost sevelamerkarbonata u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji nisu na dijalizi, a u kojih je razina fosfora u serumu < 1,78 mmol/l. Stoga se primjena lijeka Sevelamerkarbonat Pliva zasad ne preporučuje u tih bolesnika.

Sigurnost i učinkovitost sevelamerkarbonata nisu ustanovljene u bolesnika sa sljedećim poremećajima:

- disfagijom
- poremećajima gutanja

- teškim poremećajima motiliteta gastrointestinalnog trakta uključujući i neliječene ili teške oblike gastropareze, retenciju želučanog sadržaja te neuobičajenu ili nepravilnu peristaltiku crijeva
- aktivnom upalnom bolešću crijeva
- velikim operativnim zahvatom u gastrointestinalnom traktu.

Liječenje tih bolesnika sevelamerkarbonatom treba započeti tek nakon pomne procjene koristi i rizika. Ako je terapija započeta, bolesnike koji boluju od tih poremećaja treba nadzirati. Liječenje sevelamerkarbonatom 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 opaženi opstrukcija crijeva i ileus/subileus, u bolesnika tijekom liječenja sevelamerkloridom (kapsule/tablete), koji sadrži istu djelatnu tvar kao sevelamerkarbonat. Konstipacija može biti simptom koji im prethodi. Bolesnike koji su konstipirani se mora pažljivo nadzirati tijekom liječenja lijekom Sevelamerkarbonat Pliva. Treba ponovno procijeniti nastavak liječenja 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 sevelamerkarbonat veže vitamine topive u mastima iz konzumirane hrane. U bolesnika koji ne uzimaju vitaminske nadomjestke, a na terapiji su sevelamerom, mora se redovito procjenjivati status vitamina A, D, E i K u serumu. Preporučuje se uzimanje vitaminskih nadomjestaka ako je to potrebno. Savjetuje se da bolesnici s KBB-om koji nisu na dijalizi dobivaju nadomjestke vitamina D (oko 400 IU prirodnog vitamina D na dan), koji mogu biti dio multivitaminskog pripravka i uzimati se neovisno od uzimanja sevelamerkarbonata. U bolesnika na peritonejskoj dijalizi se preporučuje dodatno nadziranje vitamina topivih u mastima i folne kiseline, jer razine vitamina A, D, E i K u tih bolesnika nisu bile mjerene u kliničkom ispitivanju.

Trenutno nema dovoljno podataka koji bi isključili mogućnost nastanka manjka folata tijekom dugotrajnog liječenja sevelamerkarbonatom. Ako bolesnici ne uzimaju nadomjestke folne kiseline, a liječe se sevelamerom, potrebno je redovno pratiti razinu folata.

#### Hipokalcemija/hiperkalcemija

U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću može se razviti hipokalcemija ili hiperkalcemija. Sevelamerkarbonat ne sadrži kalcij. Razinu kalcija u serumu se stoga mora redovito nadzirati, a kad je to potrebno, kalcij se mora davati kao dodatak.

#### Metabolička acidoza

Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću imaju predispoziciju za razvoj metaboličke acidoze. Kao dio dobre kliničke prakse, također se preporučuje nadziranje razine bikarbonata u serumu.

#### Peritonitis

Bolesnici na dijalizi su izloženi određenom riziku od infekcije ovisno o vrsti dijalize. Peritonitis je poznata komplikacija u bolesnika koji su na peritonejskoj dijalizi, a u kliničkom ispitivanju sa sevelamerkloridom prijavljen je veći broj slučajeva peritonitisa u skupini koja je primala sevelamer nego u kontrolnoj skupini. Bolesnike koji su na peritonejskoj dijalizi mora se pažljivo nadzirati kako bi se osigurala ispravna primjena odgovarajuće aseptične tehnike i rano prepoznali i zbrinuli bilo kakvi znakovi i simptomi povezani s peritonitisom.

#### Teškoće s gutanjem i gušenjem

Manje često su prijavljene teškoće s gutanjem Sevelamerkarbonat Pliva filmom obloženih tableta. Mnogi od tih slučajeva odnosili su se na bolesnike s popratnim bolestima, uključujući poremećaje gutanja ili 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 sevelamerkarbonata u obliku praška za oralnu suspenziju.

#### Hipotireoidizam

Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnike s hipotireoidizmom koji istodobno uzimaju sevelamerkarbonat i levotiroksin (vidjeti dio 4.5).

#### Hiperparatireoidizam

Sevelamerkarbonat nije indiciran za liječenje hiperparatireoidizma. U bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom sevelamerkarbonat se mora uzimati u sklopu višestrukoga terapijskog pristupa, koji može uključivati uzimanje nadomjestka kalcija, 1,25-dihidroksi vitamina D<sub>3</sub> ili nekog od njegovih analoga kako bi se snizila razina intaktnoga paratiroidnog hormona (iPTH).

#### Upalni gastrointestinalni poremećaji

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.

#### Pomoćna tvar

Sevelamerkarbonat Pliva tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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

#### Dijaliza

Nisu provedene interakcijske studije u bolesnika na dijalizi.

#### Ciprofloksacin

U interakcijskim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca sevelamerklorid, koji sadrži istu djelatnu tvar kao sevelamerkarbonat, smanjio je bioraspoloživost ciprofloksacina za otprilike 50% nakon istodobne jednokratne primjene zajedno sa sevelamerkloridom. U skladu s tim, sevelamerkarbonat se ne bi smio uzimati zajedno s ciprofloksacinom.

#### Ciklosporin, mikofenolat mofetil i takrolimus u transplantiranih bolesnika

U transplantiranih bolesnika su zabilježene smanjene razine ciklosporina, mikofenolat mofetila i takrolimusa primijenjenih istodobno sa sevelamerkloridom, međutim bez ikakvih kliničkih posljedica (odnosno bez reakcije odbacivanja). Mogućnost interakcije se ne može isključiti, stoga se morarazmotriti pažljivo nadziranje koncentracija ciklosporina, mofetilmikofenolata i takrolimusa u krvi za vrijeme primjene navedene kombinacije te nakon prestanka terapije.

#### Levotiroksin

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi hipotireoidizma u bolesnika koji su istodobno primali sevelamerklorid, koji sadrži istu djelatnu tvar kao sevelamerkarbonat, i levotiroksin. Stoga se preporučuje pažljivije nadziranje razine tiroidostimulirajućeg hormona (TSH) u bolesnika koji uzimaju sevelamerkarbonat i levotiroksin.

#### Lijekovi protiv aritmije i napadaja

Bolesnici koji uzimaju antiaritmike za kontrolu aritmija i antikonvulzivne lijekove za kontrolu konvulzivnih poremećaja su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se moguće smanjenje

apsorpcije ne može isključiti. Lijekove protiv aritmije je potrebno uzeti barem jedan sat prije ili tri sata nakon uzimanja lijeka Sevelamerkarbonat Pliva te se može razmotriti praćenje koncentracije u krvi.

#### 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. Potreban je oprez pri propisivanju inhibitora protonske pumpe bolesnicima koji su istovremeno liječeni sevelamerkarbonatom. Potrebno je pratiti razinu fosfata u serumu i posljedično prilagoditi dozu lijeka Sevelamerkarbonat Pliva.

#### Bioraspoloživost

Sevelamerkarbonat se ne apsorbira i stoga može utjecati na bioraspoloživost drugih lijekova. Kod primjene lijeka kod kojega bi smanjenje bioraspoloživosti moglo imati klinički značajne učinke na sigurnost i učinkovitost, taj se lijek mora primijeniti najmanje jedan sat prije ili tri sata nakon sevelamerkarbonata, ili liječnik mora razmotriti nadziranje razine tog lijeka u krvi.

#### Digoksin, varfarin, enalapril ili metoprolol

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

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

#### Trudnoća

Podataka o primjeni sevelamera u trudnica nema ili su ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala određenu reproduktivnu toksičnost pri primjeni visokih doza sevelamera kod štakora (vidjeti dio 5.3). Za sevelamer se također pokazalo da smanjuje apsorpciju nekih vitamina, uključujući folnu kiselinu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije utvrđen. Sevelamerkarbonat smije se davati trudnicama samo kada je to prijeko potrebno i nakon pažljive analize rizika i koristi i za majku i za plod.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sevelamer/metaboliti u majčino mlijeko. Budući da se sevelamer ne apsorbira, izlučivanje sevelamera u majčino mlijeko nije vjerojatno. Odluku o tome treba li nastaviti odnosno prekinuti dojenje ili nastaviti ili prekinuti liječenje sevelamerkarbonatom treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist od terapije 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 ili 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**

Sevelamer 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. Većina ovih nuspojava bile su blagog do umjerenog intenziteta.

### Tablični popis nuspojava

Sigurnost sevelamera (u obliku soli karbonata i klorida) ispitivana je u brojnim kliničkim ispitivanjima na ukupno 969 bolesnika na hemodijalizi čije je liječenje trajalo od 4 do 50 tjedana (724 bolesnika liječeno je sevelamerklorid, a 245 sevelamerkarbonat), 97 bolesnika na peritonejskoj 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. Prema stupnju učestalosti nuspojave su razvrstane kao vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetke ( $< 1/10000$ ) i nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

| MedDRA klasifikacija organskih sustava                                                                                                | Vrlo često                                                       | Često                                                 | Vrlo rijetko     | Nepoznato                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i>                                                                                                 |                                                                  |                                                       | preosjetljivost* |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i>                                                                                                   | mučnina, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, konstipacija | proljevanje, 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> |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i><br><i>Pretrage</i>                                                                           |                                                                  |                                                       |                  | pruritus, osip<br><br>kristalne naslage u crijevu <sup>*1</sup>                                                                                                                                                                                            |
| *iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet<br><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, davao se normalnim zdravim dobrovoljcima u dozama do 14 grama na dan tijekom osam dana bez razvoja nuspojava. Kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću maksimalna prosječna dnevna doza u ispitivanjima bila je 14,4 grama sevelamerkarbonata u pojedinačnoj dnevnoj dozi.

Simptomi koji su primijećeni u slučaju predoziranja slični su nuspojavama navedenim u dijelu 4.8 i uglavnom uključuju konstipaciju i druge poznate gastrointestinalne poremećaje.

Potrebno je osigurati prikladno 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

Sevelamerkarbonat Pliva sadrži sevelamer, neapsorbirajući umreženi polimer koji veže fosfate, a ne sadrži metale i kalcij. Sevelamer sadrži brojne amine odvojene jednim ugljikom od polimernog kostura, a u želucu ti amini vežu na sebe protone. Protonirani amini vežu negativno nabijene ione, kao što su fosfati iz hrane u crijevu.

#### Farmakodinamički učinci

Vezivanjem fosfata u probavnom sustavu i smanjenjem njihove apsorpcije sevelamer snižava koncentraciju fosfora u serumu. Nužno je redovito praćenje razine fosfora u serumu tijekom primjene tvari koje vežu fosfate.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva randomizirana unakrsna klinička ispitivanja sevelamerkarbonat je, primijenjen triput dnevno u obliku tablete ili praška, pokazao terapijski učinak jednak učinku sevelamerklorida i na taj način dokazao svoju učinkovitost u kontroli fosfora u serumu u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću na hemodijalizi.

Prvo je ispitivanje pokazalo da su tablete sevelamerkarbonata davane triput na dan bile jednakog učinka kao tablete sevelamerklorida davane triput na dan u skupini od 79 bolesnika na hemodijalizi liječenih tijekom dva randomizirana razdoblja liječenja od osam tjedana (prosječna srednja vrijednost fosfora u serumu, uzimajući u obzir vrijeme liječenja, bila je  $1,5 \pm 0,3$  mmol/l i za sevelamerkarbonat i za sevelamerklorid). Drugo je ispitivanje pokazalo da je prašak sevelamerkarbonata davan triput na dan imao jednak učinak kao tablete sevelamerklorida davane triput na dan u skupini od 31 bolesnika s hiperfosfatemijom (definirano kao razina fosfora u serumu  $\geq 1,78$  mmol/l) na hemodijalizi tijekom dva randomizirana razdoblja liječenja od 4 tjedna (prosječna srednja vrijednost fosfora u serumu, uzimajući u obzir vrijeme liječenja, bila je  $1,6 \pm 0,5$  mmol/l za sevelamerkarbonat prašak i  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l za sevelamerklorid tablete).

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika na hemodijalizi sevelamer sam nije imao trajan i klinički značajan učinak na iPTH u serumu. Međutim, u 12-tjednom ispitivanju koje je uključivalo bolesnike na peritonealnoj dijalizi, uočena su slična smanjenja iPTH-a kao u bolesnika koji su primali kalcij acetat. U bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom sevelamerkarbonat se mora davati u sklopu

višestrukog terapijskog pristupa, koji bi uključivao nadomjestak kalcija, 1,25-dihidroksivitamina D<sub>3</sub> ili neki od njegovih analoga kako bi se smanjila razina 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, srednje vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola smanjile su se za 15 – 39%. Sniženje razine kolesterola primjećeno je nakon 2 tjedna liječenja i održava se tijekom dugotrajnog liječenja. Razine triglicerida, HDL-kolesterola i albumina nisu se mijenjale 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 bolesti procijenjene su u multicentričnom ispitivanju s dvotjednim, randomiziranim, placebom 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 -0,90mg/dL u usporedbi s placebom, 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 placebom tijekom 2 tjedna razdoblja fiksne doze. Odgovor na liječenje bio je održan u pedijatrijskih bolesnika koji su primili sevelamerkarbonat tijekom šestomjesečnog 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 u zdravih dobrovoljaca.

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 pokazali poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti.

Provedena su ispitivanja karcinogenosti peroralno primijenjenim sevelamerkloridom na miševima (doze do 9 g/kg/dan) i štakorima (0,3, 1 ili 3 g/kg/dan). Uočena je povećana incidencija pojave papiloma tranzicijskih stanica mokraćnog mjehura u mužjaka štakora u skupini koja je dobivala visoku dozu (odgovarajuća doza za ljude odgovarala bi dvostrukoj maksimalnoj dozi iz kliničkog ispitivanja od 14,4 g). Nije uočena povećana incidencija pojave tumora kod miševa (odgovarajuće doza za ljude odgovarala bi trostrukoj maksimalnoj dozi iz kliničkog ispitivanja).

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

U štakora i pasa sevelamer je smanjio apsorpciju vitamina topivih u mastima – vitamina D, E i K (koagulacijski faktori) i folne kiseline.

Primijećeni su deficiti osifikacije na nekoliko skeletnih mjesta u fetusima ženki štakora koje su dobivale sevelamer u umjerenim i visokim dozama (odgovarajuća doza za ljude bila bi manja od maksimalne doze iz kliničkog ispitivanja od 14,4 g). Ti učinci bi mogli biti posljedica smanjene razine vitamina D.

U skotnih 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 smanjio plodnost mužjaka ni 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 ispitivanju bila je 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

#### Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)

diacetilirani monogliceridi

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem s navojem (sa i bez mehanizma zatvaranja sigurnog za djecu) sa i bez kutije.

HDPE bočice sadrže sredstvo za sušenje.

Pakiranje sadrži 180 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

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

HR-H-923394065

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

Datum prvog odobrenja: 24.03.2015.  
Datum obnove odobrenja: 06.06.2018.

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

18. kolovoza 2021.