

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Remisit[®], 800 mg, film tablete

INN: sevelamer

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 800 mg sevelamer-karbonata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Ovalne, bele do skoro bele film tablete, sa utisnutom oznakom "SVL" sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Remisit je indikovano za kontrolu hiperfosfatemije kod odraslih pacijenata na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi.

Lek Remisit je takođe indikovano za kontrolu hiperfosfatemije kod odraslih pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega, koji nisu na dijalizi, sa serumskim fosforom $\geq 1,78$ mmol/L.

Lek Remisit se primenjuje u okviru multiplog terapijskog pristupa, koji može da uključi dodatak kalcijuma, 1,25-dihidroksi vitamina D₃ ili nekog od njegovih analoga, u cilju kontrole razvoja renalne osteodistrofije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Početna doza

Preporučena početna doza sevelamer-karbonata je 2,4 g ili 4,8 g dnevno, u zavisnosti od kliničkih potreba i koncentracije fosfora u serumu. Lek Remisit se mora uzimati tri puta dnevno uz obrok.

Koncentracije fosfora u serumu kod pacijenata	Dnevna doza sevelamer-karbonata koja se uzima uz tri 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, videti odeljak "Titracija i doza održavanja"

Za pacijente koji su prethodno primali lekove za vezivanje fosfata (sevelamer hidrohlorid ili na bazi kalcijuma), doza leka Remisit određuje se po principu "gram za gram" i uz praćenje koncentracije fosfora u serumu, da bi se obezbedila optimalna dnevna doza.

Titracija i doza održavanja

Koncentracije fosfora u serumu moraju se pažljivo pratiti i dozu sevelamer-karbonata treba titrirati povećanjem doze od 0,8 g tri puta na dan (2,4 g/dnevno), svake 2-4 nedelje, sve dok se ne postigne prihvatljiva vrednost fosfora u serumu, kao i tokom redovnog praćenja nakon toga.

Pacijent koji uzima sevelamer-karbonat mora da se pridržava svoje propisane dijeta.

U kliničkoj praksi, terapija će biti nastavljena u zavisnosti od potrebe da se kontroliše koncentracija fosfora u serumu i očekuje se da prosečna dnevna doza bude oko 6 g na dan.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente starije životne dobi.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Remisit nisu utvrđeni kod dece mlađe od 6 godina ili kod dece sa površinom tela ispod 0,75 m². Nema dostupnih podataka.

Bezbednost i efikasnost leka Remisit kod dece starije od 6 godina i sa površinom tela većom od 0,75 m² su ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.1.

Kod pedijatrijskih pacijenata treba primeniti oralnu suspenziju, budući da tablete nisu prikladne za ovu populaciju.

**Lek Remisit, u obliku praška za oralnu suspenziju, nije registrovan u Republici Srbiji.*

U navedenoj pedijatrijskoj populaciji treba koristiti oralnu suspenziju sevelamer-karbonata, drugih proizvođača koji su dostupni na tržištu.

Način primene

Oralna upotreba.

Tablete se moraju progutati cele i ne treba ih gnječiti, žvakati ili lomiti na delove pre upotrebe.

Lek Remisit treba uzimati sa hranom, a ne na prazan želudac.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Hipofosfatemija
- Opstrukcija creva

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bezbednost i efikasnost sevelamer-karbonata nisu utvrđeni kod odraslih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji nisu na dijalizi, sa koncentracijom fosfora u serumu < 1,78 mmol/L. Zbog toga se lek Remisit za sada ne preporučuje za primenu kod ovih pacijenata.

Bezbednost i efikasnost sevelamer-karbonata nisu utvrđeni kod pacijenata sa sledećim oboljenjima:

- disfagija
- poremećaji gutanja
- teška oboljenja gastrointestinalnog motiliteta, uključujući nelečenu ili tešku gastroparezu, retenciju želudačnog sadržaja i poremećen ili neregularan motilitet creva
- aktivna inflamatorna oboljenja creva
- veća gastrointestinalna hirurška intervencija

Lečenje ovih pacijenata lekom Remisit treba započeti tek nakon pažljive procene koristi i rizika. Ako je terapija započeta, pacijente koji boluju od tih poremećaja treba nadzirati. Lečenje lekom Remisit treba ponovo proceniti kod pacijenata koji razviju tešku konstipaciju ili druge teške gastrointestinalne simptome.

Intestinalna opstrukcija i ileus/subileus

U veoma retkim slučajevima, kod pacijenata tokom terapije sevelamer-hidrohloridom, koji sadrži isti aktivni deo supstance kao i sevelamer-karbonat, zabeleženi su opstrukcija creva i ileus/subileus. Konstipacija može da bude upozoravajući simptom. Pacijente sa konstipacijom treba pažljivo pratiti tokom terapije lekom Remisit. Kod pacijenata sa teškom konstipacijom ili sa drugim teškim gastrointestinalnim simptomima terapiju lekom Remisit treba ponovo evaluirati.

Liposolubilni vitamini i deficit folata

Zavisno od unosa hrane i težine bolesti, pacijenti sa hroničnom insuficijencijom bubrega mogu imati male vrednosti liposolubilnih vitamina A, D, E i K. Ne može se isključiti mogućnost da sevelamer-karbonat veže liposolubilne vitamine koji se nalaze u unetoj hrani. Kod pacijenata koji ne uzimaju ove vitamine, ali su na terapiji sevelamerom, treba pratiti vrednosti vitamina A, D, E i K.

Ukoliko je potrebno preporučuje se propisivanje vitaminske terapije, putem suplemenata.

Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji nisu na dijalizi, preporučuje se davanje suplemenata vitamina D (oko 400 IU prirodnog vitamina D dnevno), koji može biti deo multivitaminiskog preparata koji treba uzimati odvojeno od doze sevelamer-karbonata.

Dodatno praćenje vrednosti liposolubilnih vitamina i folne kiseline se preporučuje kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi, s obzirom na to da u kliničkim studijama nisu praćene vrednosti vitamina A, D, E i K kod ovih pacijenata.

Za sada nema dovoljno podataka da bi se isključio mogući nedostatak folata tokom dugotrajne terapije sevelamer-karbonatom. Ako pacijenti ne uzimaju preparate folne kiseline, a leče se sevelamerom, potrebno je redovno pratiti vrednost folata.

Hipokalcemija/hiperkalcemija

Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega može se razviti hipokalcemija ili hiperkalcemija. Sevelamer-karbonat ne sadrži kalcijum. Koncentraciju kalcijuma u serumu treba pratiti redovno i elementarni kalcijum treba primeniti, ukoliko je potrebno.

Metabolička acidoza

Pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom imaju predispoziciju za razvoj metaboličke acidoze. Stoga se kao deo dobre kliničke prakse, preporučuje praćenje koncentracije bikarbonata u serumu.

Peritonitis

Pacijenti na hemodijalizi su izloženi određenom riziku od infekcija koje su specifične za terapiju hemodijalizom. Peritonitis je poznata komplikacija kod pacijenata koji su na peritonealnoj dijalizi i u kliničkim studijama sevelamer-hidrohlorida zabeležen je veći broj slučajeva peritonitisa u grupi pacijenata lečenih sevelamer-hidrohloridom nego u kontrolnoj grupi. Pacijente na peritonealnoj dijalizi trebalo bi pažljivo pratiti kako bi se osigurala primena odgovarajuće aseptične tehnike sa trenutnim prepoznavanjem i zbrinjavanjem bilo kojih znakova i simptoma koji su povezani sa peritonitisom.

Poteškoće sa gutanjem i gušenjem

Povremeno su prijavljene teškoće sa gutanjem tablete leka. Mnogi od ovih slučajeva uključuju pacijente sa stanjima komorbiditeta, kao što su poremećaji gutanja ili abnormalnosti jednjaka. Sposobnost pravilnog gutanja se mora pažljivo pratiti kod pacijenata sa komorbiditetima. Kod pacijenata koji su prethodno imali poteškoća sa gutanjem treba razmotriti primenu sevelamer-karbonata u obliku praška.

Hipotireoidizam

Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata sa hipotireoidizmom kod kojih je propisana istovremena primena lekova sevelamer-karbonat i levotiroksin (videti odeljak 4.5).

Hiperparatireoidizam

Primena sevelamer-karbonata nije indikovana za kontrolu hiperparatireoidizma. Kod pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom, sevelamer-karbonat treba koristiti u okviru multiplog, terapijskog pristupa koji može uključivati suplemente kalcijuma, 1,25-dihidroksi vitamin D₃ ili neki njegov analog, u cilju smanjenja vrednosti intaktnog paratireoidnog hormona (iPTH).

Inflamatorna gastrointestinalna oboljenja

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih inflamatornih oboljenja u različitim delovima gastrointestinalnog trakta (uključujući ozbiljne komplikacije kao što su krvarenje, perforacija, ulceracija, nekroza, kolitis i masa u crevima/cekumu), udruženih sa prisustvom sevelamer kristala (videti odeljak 4.8). Upalni poremećaji mogu se povući nakon prekida primene sevelamera. Kod pacijenata kod kojih dođe do pojave teških gastrointestinalnih simptoma, treba razmotriti dalji nastavak terapije sevelamer-karbonatom.

Pomoćne supstance

Lek Remisit sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebalo da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dijaliza

Kod pacijenata na dijalizi nisu sprovedene studije ispitivanja interakcija.

Ciprofloksacin

U studijama interakcija na zdravim dobrovoljcima, sevelamer-hidrohlorid, koji sadrži isti aktivni deo supstance kao sevelamer-karbonat, je u studiji pojedinačne doze smanjio bioraspoloživost ciprofloksacina za oko 50% pri istovremenoj primeni. Zbog toga, sevelamer-karbonat ne treba primenjivati istovremeno sa ciprofloksacinom.

Ciklosporin, mikofenolat mofetil i takrolimus kod pacijenata nakon transplantacije

Smanjene vrednosti ciklosporina, mikofenolat mofetila i takrolimusa su zabeležene kod pacijenata nakon transplantacije, pri njihovoj istovremenoj primeni sa sevelamer-hidrohloridom, ali bez bilo kakvih kliničkih posledica (tj. bez odbacivanja transplantata). Mogućnost interakcije ne može biti isključena, pa bi trebalo razmotriti pažljivo praćenje koncentracija ciklosporina, mikofenolat mofetila i takrolimusa u krvi, kako u toku same primene ove kombinovane terapije, tako i po njenom završetku.

Levotiroksin

Prijavljeni su veoma retki slučajevi hipotireoidizma kod pacijenata koji su istovremeno uzimali sevelamer-hidrohlorid, koji sadrži isti aktivni deo supstance kao i sevelamer-karbonat, i levotiroksin. Iz tih razloga, preporučuje se pažljivije praćenje vrednosti tireoidnog-stimulantnog hormona (TSH) kod pacijenata koji primaju sevelamer-karbonat i levotiroksin.

Antiaritmici i antikonvulzivi

Pacijenti koji uzimaju antiaritmike za kontrolu aritmija i pacijenti koji uzimaju antikonvulzive za kontrolu epileptičnih napada, nisu bili uključeni u kliničke studije, stoga se moguće smanjenje resorpcije ne može isključiti. Lekove protiv aritmije je potrebno uzeti barem jedan sat pre ili tri sata nakon uzimanja leka Remisit i može se razmotriti praćenje njihove koncentracije u krvi.

Inhibitori protonske pumpe

Tokom post-marketinškog praćenja, prijavljani su vrlo retki slučajevi povećanja koncentracije fosfata kod pacijenata koji su istovremeno uzimali neki inhibitor protonske pumpe i sevelamer-karbonat. Potrebno je oprez pri propisivanju inhibitora protonske pumpe pacijentima koji su istovremeno lečeni lekom Remisit. Potrebno je pratiti koncentraciju fosfata u serumu i posledično prilagoditi dozu leka Remisit.

Bioraspoloživost

Sevelamer-karbonat se ne resorbuje i može uticati na bioraspoloživost drugih lekova. Kada se primenuje bilo koji drugi lek čije smanjenje biološke raspoloživosti može imati klinički značajne posledice na bezbednost ili efikasnost terapije, taj lek treba primeniti najmanje jedan sat pre, ili tri sata posle uzimanja sevelamer-karbonata, ili lekar treba da razmotri praćenje koncentracije tog leka u krvi.

Digoksin, varfarin, enalapril ili metoprolol

U studijama interakcije na zdravim dobrovoljcima, sevelamer-hidrohlorid, koji sadrži isti aktivni deo supstance kao i sevelamer-karbonat, nije uticao na bioraspoloživost digoksina, varfarina, enalapрила ili metoprolola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su oni vrlo ograničeni, o primeni sevelamera kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala izvesnu reproduktivnu toksičnost kada je sevelamer dat pacovima u visokim dozama (videti odeljak 5.3). Takođe je pokazano da sevelamer smanjuje resorpciju nekoliko vitamina, uključujući i folnu kiselinu (videti odeljke 4.4 i 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Sevelamer-karbonat treba dati trudnicama samo ako je zaista neophodan, posle pažljive i detaljne procene odnosa korist/rizik i za majku i za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se sevelamer/metaboliti izlučuje u majčino mleko. Osobina samog sevelamera da se ne resorbuje ukazuje da je izlučivanje sevelamera u mleko kod dojilja malo verovatno. Odluku o tome da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju sevelamer-karbonatom treba doneti posle pažljive procene koristi dojenja za odojče i koristi terapije za majku.

Plodnost

Nema podataka o delovanju sevelamera na plodnost u ljudskoj populaciji. Studije na životinjama su pokazale da sevelamer nije oštetio plodnost mužjaka i ženki pacova kod izloženosti dozama koje su dva puta veće od maksimalnih doza u kliničkim ispitivanjima od 13 g dnevno, na osnovu poređenja relativne telesne površine.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sevelamer nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće zabeležena neželjena dejstva ($\geq 5\%$ pacijenata) bila su ona koja su se odnosila na gastrointestinalni trakt. Većina ovih neželjenih reakcija bila je blagog do umerenog intenziteta.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost primene sevelamera (bilo u obliku soli karbonata ili hidrohlorida) ispitivana je u brojnim kliničkim studijama koje su uključile ukupno 969 pacijenata na hemodijalizi, u trajanju od 4 do 50 nedelja (724 pacijenta lečeno je sevelamer-hidrohloridom, a 245 sevelamer-karbonatom), 97 pacijenata na peritonealnoj dijalizi u trajanju od 12 nedelja (svi su lečeni sevelamer-hidrohloridom) i 128 pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji nisu bili na hemodijalizi u trajanju od 8 do 12 nedelja (79 pacijenata lečeno je sevelamer-hidrohloridom, a 49 sevelamer-karbonatom).

Neželjena dejstva koja su se javila tokom kliničkih studija ili koja su spontano prijavljena tokom post-marketingškog perioda, prikazana su prema učestalosti u donjoj tabeli. Zabeležena učestalost neželjenih dejstava je klasifikovana kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA sistem klasifikacije	Veoma česta	Česta	Veoma retka	Nepoznata
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost*	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje, bol u gornjem delu abdomena, konstipacija	Dijareja, dispepsija, flatulencija, bol u abdomenu		Intestinalna opstrukcija, ileus/subileus, intestinalna perforacija ¹ ,

				gastrointestinalno krvarenje* ¹ , intestinalna ulceracija* ¹ , gastrointestinalna nekroza* ¹ , kolitis* ¹ , masa u crevima* ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Pruritus, osip
Ispitivanja				Kristalne naslage u crevu* ¹

*postmarketinško praćenje

¹videti upozorenje o inflamatornim gastrointestinalnim oboljenjima u odeljku 4.4

Pedijatrijska populacija

Generalno, bezbednosni profil kod dece i adolescenata (uzrasta od 6 do 18 godina) sličan je bezbednosnom profilu kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Sevelamer-hidrohlorid, koji sadrži isti aktivni deo supstance kao i sevelamer-karbonat, primenjivan je kod zdravih dobrovoljaca tokom osam dana, u dozama do 14 grama dnevno, bez pojave neželjenih efekata. Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, prosečna maksimalna dnevna doza koja je ispitivana bila je 14,4 g sevelamer-karbonata, primenjena kao pojedinačna dnevna doza.

Simptomi koji su primećeni u slučaju predoziranja slični su neželjenim dejstvima navedenim u odeljku 4.8 i uglavnom uključuju konstipaciju i druge poznate gastrointestinalne poremećaje.

Potrebno je obezbediti odgovarajuće simptomatsko lečenje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi u terapiji hiperfosfatemije

ATC šifra: V03AE02

Mehanizam delovanja

Lek Remisit sadrži sevelamer, neresorbujući umreženi polimer koji vezuje fosfate, bez prisustva metala ili kalcijuma. Sevelamer sadrži višestruke amine koji su odvojeni jednim ugljenikom od polimerske osnove i koji

postaju protonizovani u želucu. Ovi protonizovani amini vezuju negativno naelektrisane jone, kao što su fosfati iz hrane u crevima.

Farmakodinamički podaci

Vezujući fosfate u gastrointestinalnom traktu i smanjujući resorpciju, sevelamer snižava koncentraciju fosfora u serumu. U toku primene lekova koji vezuju fosfate, uvek je neophodan redovan monitoring koncentracije fosfora u serumu.

Klinička efikasnost i bezbednost

U dve randomizovane, ukrštene kliničke studije sevelamer-karbonat u obliku tablete ili praška za oralnu suspenziju, pokazao je istu terapijsku ekvivalentnost kao sevelamer-hidrohlorid, kada je primenjivan tri puta dnevno i zato je efikasan u kontroli serumskog fosfora kod pacijenata na dijalizi sa hroničnom insuficijencijom bubrega.

Prva studija je pokazala da su tablete sevelamer-karbonata primenjene tri puta dnevno, ekvivalentne tabletama sevelamer-hidrohlorida primenjenim tri puta dnevno kod 79 pacijenata na hemodijalizi, koji su lečeni tokom 2 randomizovana perioda od 8 nedelja (prosečno opterećenje srednjom vrednošću fosfora u serumu bilo je $1,5 \pm 0,3$ mmol/L kod primene sevelamer-karbonata i kod primene sevelamer-hidrohlorida). Druga studija je pokazala da je prašak sevelamer-karbonata doziran tri puta dnevno, ekvivalentan tabletama sevelamer-hidrohlorida doziranim tri puta dnevno kod 31 pacijenta na dijalizi sa hiperfosfatemijom (koncentracija fosfora u serumu $\geq 1,78$ mmol/L), tokom 2 randomizovana perioda od 4 nedelje (prosečno opterećenje srednjom vrednošću fosfora u serumu bilo je $1,6 \pm 0,5$ mmol/L za sevelamer-karbonat prašak i $1,7 \pm 0,4$ mmol/L za tablete sevelamer-hidrohlorida).

U kliničkim studijama kod pacijenata na hemodijalizi, sam sevelamer nije imao konzistentno i klinički signifikantno dejstvo na intaktni paratireoidni hormon (iPTH) u serumu. U studiji koja je uključila pacijente na peritonealnoj dijalizi u trajanju od 12 nedelja, zabeleženo je slično smanjenje iPTH kao i kod pacijenata koji su primali kalcijum-acetat. Kod pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom, lek Remisit treba koristiti u okviru multiplog terapijskog pristupa koji može da uključi kalcijum kao suplement 1,25-dihidroksi vitamin D₃ ili neki njegov analog, u cilju smanjivanja intaktnog paratireoidnog hormona (iPTH).

Pokazano je da sevelamer vezuje žučne kiseline *in vitro* i *in vivo* na eksperimentalnim animalnim modelima. Vezivanje žučnih kiselina preko jonoizmenjivačkih smola je dobro utvrđeni metod smanjivanja holesterola u krvi. U kliničkim studijama sevelamera, srednji ukupni i LDL holesterol smanjen je za 15-39%. Smanjenje holesterola je zabeleženo posle 2 nedelje tretmana i održavano je dugotrajnom terapijom. Vrednosti triglicerida, HDL holesterola i albumina nisu se promenile u toku terapije sevelamerom.

Pošto sevelamer vezuje žučne kiseline, može ometati resorpciju liposolubilnih vitamina kao što su A, D, E i K.

Sevelamer ne sadrži kalcijum i smanjuje incidencu epizoda hiperkalcijemije, u poređenju sa pacijentima koji koriste sredstva za vezivanje fosfata na bazi samog kalcijuma. Pokazano je da se dejstvo na fosfor i kalcijum održava tokom studije sa jednogodišnjim praćenjem. Ovi podaci su dobijeni iz studija u kojima je korišćen sevelamer-hidrohlorid.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost sevelamer-karbonata kod hiperfosfatemičnih pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom procenjene su u multicentričnom ispitivanju s dvonedeljnim, randomizovanim, placebo kontrolisanim razdobljem fiksne doze nakon čega je sledilo šestomesečno razdoblje titracije doze, otvorenog tipa sa jednom grupom. Ukupno je 101 pacijent randomizovan za ispitivanje (uzrasta od 6 do 18 godina sa površinom tela u rasponu od 0,8 m² do 2,4 m²). Četrdeset devet (49) pacijenata primilo je sevelamer-karbonat, a 51 je primio placebo tokom dvonedeljnog razdoblja fiksne doze.

Nakon toga svi pacijenti su primili sevelamer-karbonat tokom dvadesetšestonedeljnog perioda titracije doze. Ispitivanje je postiglo meru primarnog ishoda, što znači da je sevelamer-karbonat smanjio vrednost fosfora u serumu za srednju vrednost (dobijenu metodom najmanjih kvadrata) razlike od 0,90 mg/dL u poređenju sa placebom i mere sekundarnih ishoda efikasnosti. Kod pedijatrijskih pacijenata sa hiperfosfatemijom koja je

posledica hronične insuficijencije bubrega, sevelamer-karbonat značajno je smanjio koncentraciju fosfora u serumu u poređenju sa placebom tokom dvonedeljnog perioda fiksne doze. Odgovor na lečenje bio je održan kod pedijatrijskih pacijenata koji su primili sevelamer-karbonat tokom šestomesečnog ispitivanja otvorenog tipa u razdoblju titracije doze. Na kraju lečenja 27% pedijatrijskih pacijenata dostiglo je koncentraciju fosfora u serumu prikladan za uzrast. Ove vrednosti bile su 23% u podgrupi pacijenata na hemodijalizi, odnosno 15% u podgrupi pacijenata na peritonealnoj dijalizi.

Površina tela nije uticala na odgovor na lečenje tokom dvonedeljnog razdoblja fiksne doze, te je nasuprot tome, izostanak odgovora na lečenje zabeležen kod pedijatrijskih pacijenata sa početnom vrednošću fosfora <7,0 mg/dL. Većina neželjenih efekata koji su prijavljeni kao povezani ili moguće povezani sa sevelamer-karbonatom, bili su gastrointestinalne prirode. Nisu uočeni novi rizici ili sigurnosni signali kod primene sevelamer-karbonata tokom ispitivanja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke studije nisu sprovedene sa sevelamer-karbonatom. Sevelamer-hidrohlorid, koji sadrži isti aktivni deo supstance kao i sevelamer-karbonat, ne resorbuje se iz gastrointestinalnog trakta, kao što je pokazano u studiji resorpcije sa zdravim dobrovoljcima.

U kliničkoj studiji koja je trajala godinu dana, nije bilo dokaza akumulacije sevelamera. Ipak, ne može se u potpunosti isključiti potencijalna resorpcija i akumulacija sevelamera tokom dugotrajnog hroničnog lečenja (duže od godinu dana).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu konvencionalnih prekliničkih studija bezbednosti, toksičnosti ponovljene doze ili genotoksičnosti, sevelamer nije pokazao neko posebno štetno dejstvo kod ljudi.

Sprovedene su studije karcinogenosti sevelamer-hidrohlorida primenjenim oralno kod miševa (doze do 9 g/kg/dan) i pacova (0,3; 1 ili 3 g/kg/dan). Postojala je povećana incidenca tranzicionog ćelijskog papiloma mokraćne bešike u grupi mužjaka pacova koja je primala visoku dozu (humana ekvivalentna doza dva puta veća od maksimalne doze u kliničkoj studiji od 14,4 g). Kod miševa nije pokazano povećanje incidence tumora (humana ekvivalentna doza tri puta veća od maksimalne doze u kliničkoj studiji).

U *in vitro* citogenetskom testu metaboličke aktivacije na sisarima, sevelamer-hidrohlorid je izazvao statistički značajno povećanje broja strukturnih hromozomskih aberacija. U Ames-ovom bakterijskom testu mutagenosti, sevelamer-hidrohlorid nije bio mutagen.

Kod pacova i pasa, sevelamer je smanjivao resorpciju liposolubilnih vitamina D, E i K (faktora koagulacije) i folne kiseline.

Deficiti skeletne osifikacije su zabeleženi na nekoliko mesta kod fetusa ženki pacova pri srednjim i visokim dozama sevelamera (humana ekvivalentna doza manja od maksimalne doze u kliničkoj studiji od 14,4 g). Ovakav efekat može biti posledica gubitka vitamina D.

Kada su skotnim ženkama kunića za vreme organogeneze lavažom date oralne doze sevelamer-hidrohlorida, javilo se povećanje ranih resorpcija u grupi koja je primala visoke doze (humana ekvivalentna doza dva puta veća od maksimalne doze u kliničkoj studiji).

Sevelamer-hidrohlorid nije ošteti plodnost tretiranih mužjaka i ženki pacova u ispitivanju u kome je lek davan preko hrane i u kojoj su ženke pacova bile tretirane 14 dana pre parenja i za vreme gestacionog perioda, a mužjaci 28 dana pre parenja. Najveća doza u studiji bila je 4,5 g/kg/dan (humana ekvivalentna doza dva puta veća od maksimalne doze u kliničkoj studiji od 13 g/dan, na osnovu komparativne relativne telesne površine).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Cink-stearat

Film (obloga) tablete:

Opadry® 06A29148 clear

- Hipromeloza (E464)
- Diacetilovani monogliceridi

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: 2 meseca, na temperaturi do 25°C, u dobro zatvorenom kontejneru radi zaštite od vlage.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u dobro zatvorenom kontejneru radi zaštite od vlage.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja leka pogledati odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je kontejner od polietilena visoke gustine (HDPE) sa sigurnosnim polipropilenskim zatvaračem (PP) koji sadrži 180 film tableta. HDPE kontejner sadrži sredstvo za sušenje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan kontejner od polietilena i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-01998-15-001

Broj obnove dozvole: 515-01-02439-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.11.2016.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.08.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

August, 2023.