

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Renvela 800 mg, film tablete

INN: sevelamer

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 800 mg sevelamer-karbonata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom je: propilenglikol (1520)

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Bele do skoro bele ovalne tablete, sa odšampanon oznakom "REVELA 800", crne boje sa jedne strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lek Renvela 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 Renvela 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

Inicijalna doza

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

Vrednost 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*

*plus naknadna titracija ako je propisano

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

Titracija i doza održavanja

Vrednosti fosfora u serumu moraju se pažljivo pratiti i dozu sevelamer karbonata treba titrirati sa 0,8g tri puta na dan (2,4g na dan) svake 2-4 nedelje, sve dok se ne postigne prihvatljiva vrednost koncentracije fosfora u serumu, kao i redovno posle toga.

Pacijent koji uzima lek Renvela mora da se pridržava svoje propisane dijete.

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Renvela nisu utvrđeni kod dece uzrasta ispod 6 godina i telesne površine manje od 0,75 m².

Za pedijatrijske pacijente treba koristiti oralnu suspenziju, dok upotreba tableta nije prikladna za ovu populaciju.

Način primene

Oralna primena.

Tablete se moraju progutati cele i ne treba ih gnječiti, žvakati, ili lomiti na delove pre upotrebe. Lek Renvela treba uzimati uz obrok i nikako natašte.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na 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 leka Renvela nisu utvrđeni kod odraslih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji nisu na dijalizi sa serumskim fosforom <1,78 mmol/L. Zbog toga, lek Renvela se za sada ne preporučuje za primenu kod ovih pacijenata.

Efikasnost i bezbednost leka Renvela nisu utvrđeni kod pacijenata sa sledećim oboljenjima:

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

Terapiju lekom Renvela kod ovih pacijenata treba započeti samo nakon pažljive procene koristi i rizika. Ako se sa terapijom započne, pacijente sa gore navedenim oboljenjima treba pratiti. Kod pacijenata kod kojih se pojavi ozbiljna opstipacija ili se razviju drugi ozbiljni simptomi od strane gastrointestinalnog trakta, terapiju lekom Renvela treba ponovo proceniti

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 Renvela. Kod pacijenata sa teškom konstipacijom ili sa drugim teškim gastrointestinalnim simptomima terapiju lekom Renvela treba ponovo evaluirati.

Liposolubilni vitamini i deficit folata

Zavisno od unosa hrane i težine bolesti, pacijenti sa hroničnom insuficijencijom bubrega mogu imati niske vrednosti liposolubilnih vitamina A, D, E i K. Ne može se isključiti mogućnost da sevelamer karbonat vezuje 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 i E, kao i procenu statusa vitamina K. Preporučeno je da se vitaminski suplementi daju ukoliko je to neophodno.

Preporučeno je da se pacijentima sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji nisu na dijalizi, daju suplementi vitamina D (oko 400 IJ prirodnog vitamina D dnevno), koji može biti sastojak multivitaminskog preparata koji se uzima odvojeno od doze leka Renvela.

Dodatno praćenje vrednosti liposolubilnih vitamina i folne kiseline se preporučuje kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi, s obzirom da u kliničkim ispitivanjima 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 lekom Renvela. Kod pacijenata koji ne uzimaju folnu kiselinu, ali su na terapiji sevelamerom, treba redovno pratiti nivo folne kiseline.

Hipokalcemija/hiperkalcemija

Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega može se razviti hipokalcemija ili hiperkalcemija. Renvela ne sadrži kalcijum. Vrednosti kalcijuma u serumu treba pratiti redovno i primeniti elementarni kalcijum, 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 vrednosti 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 ispitivanjima sa sevelamer hidrohloridom zabeležen je veći broj slučajeva peritonitisa u sevelamer grupi 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.

Problemi sa gutanjem i gušenjem

Povremeno su prijavljene teškoće sa gutanjem film tableta leka Renvela. Mnogi od ovih slučajeva uključuju pacijente sa stanjima komorbiditeta, kao što su poremećaji gutanja ili abnormalnosti jednjaka. Potreban je oprez kada lek Renvela uzimaju pacijenti sa otežanim gutanjem. Kod pacijenata sa otežanim gutanjem u anamnezi trebalo bi razmotriti primenu sevelamer karbonata u obliku praška za oralnu suspenziju.

Primena antiaritmika i antikonvulziva

Potreban je poseban oprez prilikom propisivanja leka Renvela pacijentima koji istovremeno uzimaju antiaritmike i antikonvulzivne lekove (videti odeljak 4.5).

Hipotireoidizam

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

Hiperparatiroidizam

Primena leka Renvela nije indikovana za kontrolu hiperparatiroidizma. Kod pacijenata sa sekundarnim hiperparatiroidizmom, lek Renvela treba koristiti u okviru multiplog terapijskog pristupa koji može da uključi suplemente kalcijuma, 1,25-dihidroksi vitamin D3 ili neki njegov analog, u cilju smanjenja vrednosti intaktnog paratiroidnog hormona (iPTH).

Inflamatorni gastrointestinalni poremećaji

U literaturi su opisani slučajevi ozbiljnih poremećaja u različitim delovima gastrointestinalnog trakta (uključujući ozbiljne komplikacije kao što su krvarenje, perforacije, ulceracije, nekroze, kolitis) koji su dovedeni u vezu sa prisustvom kristala sevelamera. Međutim, nije dokazana uzročna posledična povezanost između prisustva kristala sevelamera i razvoja ovakvih poremećaja. Kod pacijenata koji razviju teške gastrointestinalne simptome, treba ponovo razmotriti mogućnost primene terapije sevelamer-karbonatom.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23mg) po tableti, tako da se može smatrati da je "suštinski bez natrijuma".

Lek Renvela film tablete, sadrži propilenglikol, koji može izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dijaliza

Kod pacijenata na dijalizi nisu rađena ispitivanja interakcija.

Ciprofloksacin

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

Ciklosporin, mikofenolat mofetil i takrolimus kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija

Smanjene vrednosti ciklosporina, mikofenolat mofetila i takrolimusa su zabeleženi 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 pažljivo pratiti koncentracije 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 hipotiroidizma 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 pažljiviji monitoring (češće praćenje) vrednosti tireoidnog-stimulišućeg 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 ne može isključiti mogućnost smanjene resorpcije. Antiaritmike treba uzeti najmanje sat pre ili tri sata posle uzimanja leka Renvela, a treba razmotriti i praćenje koncentracije lekova u krvi..

Inhibitori protonske pumpe

Tokom postmarketinškog praćenja, zabeleženi su veoma retki slučajevi povećanja vrednosti fosfata kod pacijenata koji su istovremeno bili na terapiji inhibitorima protonske pumpe i sevelamer-karbonatom. Treba biti oprezan prilikom propisivanja inhibitora protonske pumpe pacijentima koji su na terapiji lekom Renvela. Treba pratiti vrednosti fosfata u serumu i s obzirom na to prilagoditi dozu leka Renvela.

Digoksin, varfarin, enalapril ili metoprolol

U studijama interakcija na zdravim ispitanicima, sevelamer hidrohlorid, koji sadrži isti aktivni deo supstance kao i lek Renvela, nije uticao na bioraspoloživost digoksina, varfarina, enalapрила ili metoprolola.

Bioraspoloživost

Lek Renvela se ne resorbuje i zbog toga može uticati na bioraspoloživost drugih lekova. Kada se primenjuje bilo koji drugi lek čije smanjenje biološke raspoloživosti može imati klinički značajne posledice na bezbednost ili efikasnost terapije, ovaj lek treba primeniti najmanje jedan sat pre, ili tri sata posle uzimanja leka Renvela, ili lekar treba da razmotri praćenje koncentracije tog leka u krvi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni sevelamera kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala izvesnu reproduktivnu toksičnost kada je sevelamer primenjen na pacovima u velikim dozama (videti odeljak 5.3). Takođe je pokazano da sevelamer smanjuje resorpciju nekoliko vitamina, uključujući folnu kiselinu (videti odeljke 4.4 i 5.3). Potencijalan rizik za ljude je nepoznat. Lek Renvela treba dati trudnim ženama 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 ili njegovi metaboliti izlučuje u humano 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 prekinuti/nastaviti terapiju lekom Renvela treba doneti posle pažljive procene koristi dojenja za odojčce i koristi terapije za majku.

Plodnost

Nema podataka o efektu sevelamera na plodnost kod ljudi. Studije na životinjama su pokazale da sevelamer nije oštetio plodnost ženki i mužjaka pacova kod izloženosti dozama koje su dva puta veće od maksimalnih doza u kliničkim ispitivanjima od 13g 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 vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjena dejstva koja su se najčešće pojavljivala ($\geq 5\%$ pacijenata) bila su od strane gastrointestinalnog sistema i većina je bila blagog do umerenog intenziteta.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Bezbednost primene sevelamera (bilo u obliku soli karbonata ili hidrohlorida) ispitivana je u brojnim kliničkim studijama koje su uključile 969 pacijenata na hemodijalizi, u trajanju od 4 do 50 nedelja (724 pacijenata 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 (CKD) koji nisu na hemodijalizi u trajanju od 8 do 12 nedelja (79 pacijenata lečeno je sevelamer hidrohloridom, a 49 sevelamer karbonatom).

Podaci iz kliničkih ispitivanja ili spontano prijavljeni u toku post-marketingškog perioda, prikazani 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10\ 000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<u>MedDRA klasifikacija organskih sistema</u>	<u>Veoma često</u>	<u>Često</u>	<u>Veoma retko</u>	<u>Nepoznato</u>
<u>Poremećaji imunskog sistema</u>			<u>preosetljivost*</u>	
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	<u>mučnina,</u> <u>povraćanje,</u> <u>bol u gornjem delu abdomena,</u> <u>konstipacija</u>	<u>dijareja,</u> <u>dispepsija,</u> <u>flatulencija,</u> <u>bol u abdomenu,</u>		<u>opstrukcija creva,</u> <u>ileus/subileus,</u> <u>perforacija creva</u>
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>				<u>pruritus, osip</u>

**iskustvo nakon stavljanja leka u promet*

Pedijatrijska populacija

Generalno, bezbednosni profil kod dece i adolescenata (od 6-18 godina starosti) je sličan kao i bezbednosni profil 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, primenjen zdravim ispitanicima tokom osam dana, u dozama do 14 grama dnevno, bez neželjenih dejstava. Kod pacijenata sa

hroničnom insuficijencijom bubrega, prosečna maksimalna dnevna doza koja je ispitivana bila je 14,4 g sevelamer karbonata, kao pojedinačna dnevna doza.

Simptomi zabeleženi u slučaju predoziranja su bili slični neželjenim dejstvima navedenim u odeljku 4.8, uključujući uglavnom konstipaciju i druge simptome od stane gastrointestinalnog trakta.

Pacijentima treba obezbediti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi u terapiji hiperkalijemije i hiperfosfatemije

ATC šifra: V03AE02

Mehanizam dejstva

Lek Renvela 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.

Farmakodinamske karakteristike

Vezujući fosfate u gastrointestinalnom traktu i smanjujući resorpciju, sevelamer smanjuje koncentraciju fosfora u serumu. U toku primene lekova koji vezuju fosfate, uvek je neophodno redovno praćenje vrednosti fosfora u serumu.

Klinička efikasnost i bezbednost

U dve randomizovane, ukrštene kliničke studije sevelamer karbonat, 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.

Takođe je pokazano da je sevelamer karbonat i u obliku tableta i u obliku praška terapijski ekvivalentan sevelamer hidrohloridu.

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 i za sevelamer karbonat i sevelamer hidrohlorid). 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 (serumske vrednosti fosfora $\geq 1,78$ 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 Renvela 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 eksperimentanim 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 zbog toga 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 hiperfosfatemičkih pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (CKD) je procenjivana u randomizovanoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj studiji sa dvonedeljnom fiksnom dozom (FDP) praćenom nerandomizovanim periodom titracije doze (DTP) u trajanju od 6 meseci. Ukupno 101 pacijent (6 do 18 godina starosti) sa telesnom površinom / BSA-body surface area/ od 0,8 do 2,4m² su bili randomizovani u studiji. 49 pacijenata je dobijalo sevelamer karbonat a 51 pacijent je je dobijao placebo u trajanju od 2 nedelje (FDP – fixed dose posology). Posle toga svi pacijenti su dobijali sevelamer karbonat u trajanju od 26 nedelja perioda titracije doze (DTP). Studija je ispunila primarni cilj, što znači da je sevelamer karbonat smanjio vrednost fosfora u serumu za srednju vrednost (dobijenu metodom najmanjih kvadrata) razlike 0,90 mg/dL u odnosu na placebo, kao i sekundarne ciljeve efikasnosti.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa hiperfosfatemijom, koja je posledica hroničnog oboljenja bubrega, sevelamer karbonat je značajno redukovao vrednost fosfora u serumu u poređenju sa placebom tokom dve nedelje FDP.

Terapijski odgovor je održan kod pedijatrijskih pacijenata koji su dobijali sevelamer karbonat tokom šestomesečnog ispitivanja otvorenog tipa perioda titracije doze. Na kraju terapije 27% pedijatrijskih pacijenata dostiglo je odgovarajuće vrednosti fosfora u serumu. Ove cifre su bile 23% u podgrupi pacijenata na hemodijalizi, odnosno 15% kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi. Površina tela (BSA) nije imala uticaja na terapijski odgovor tokom dve nedelje primene fiksne doze. Takođe, kod pedijatrijskih pacijenata koji su imali vrednosti fosfora u serumu manje od 7,0 mg/dL, zabeležen je izostanak odgovora.

Većina neželjenih događaja koji su prijavljeni kao povezani ili moguće povezani sa sevelamer karbonatom su bili gastrointestinalne prirode. Za vreme trajanja studije, tokom primene sevelamer karbonata, nisu uočeni novi rizici ili bezbednosni signali.

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 na zdravim ispitanicima.

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 na miševima (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 (a koja je odgovarala dvostrukoj najvišoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima od 14,4g. Kod miševa nije uočena povećana incidenca tumora (pri dozi koja je odgovarala trostrukoj najvišoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima).

U *in vitro* citogenetskom testu metaboličke aktivacije na sisarima, sevelamer hidrohlorid je izazvao statistički značajno povećanje broja strukturnih hromozomskih aberacija. Rezultati ispitivanja Ames-ovog testa bakterijskih mutacija nisu ukazali na mutageni potencijal sevelamer hidrohlorida.

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

Deficiti skeletne osifikacije su zabeleženi na nekoliko mesta kod fetusa ženki pacova pri srednjim i visokim dozama sevelamera (odgovarajuća doza za ljude manja je od maksimalne doze u kliničkim ispitivanjima od 14,4 g). Ovo dejstvo bi moglo biti posledica smanjene vrednosti vitamina D.

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

U ispitivanju gde je lek dat preko hrane, ženke pacova su bile tretirane 14 dana pre parenja i sve vreme trajanja gestacijskog perioda, a mužjaci 28 dana pre parenja. Utvrđeno je da delovanje sevelamer

hidrohlorida nije narušio plodnost oba pola. Najveća doza u studiji bila je 4,5 g/kg/dan (što na temelju poređenja relativne telesne površine odgovara dvostrukoj najvišoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima od 13 g/dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna;
natrijum-hlorid;
cink-stearat
voda prečišćena

Film tablete:

hipromeloza (E464),
diacetilovani monogliceridi
voda prečišćena

Mastilo za štampu:

gvožđe (III)-oksid, crni (E172);
propilenglikol (E1540);
izopropilalkohol;
hipromeloza (E464)
voda prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 30 dana, na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Bocu čuvati dobro zatvorenu, radi zaštite od vlage.

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja leka nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Pakovanje leka je boca od polipropilena visoke gustine (HDPE) sa polipropilenskim zatvaračem i zapečaćenom zaštitnom folijom. Boca sadrži 180 film tableta. Uz bocu leka se nalazi 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 kao i otpadni materijal koji ostaje nakon upotrebe leka treba odbaciti u skladu sa lokalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD
Španskih boraca 3/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj obnove dozvole: 515-01-02910-18-001

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

Datum prve dozvole: 05.11.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.05.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2019.