Sp.zn.sukls252803/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sevelamer carbonate Heaton 800 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ¨

Jedna tableta obsahuje sevelameri carbonas 800 mg.

Pomocné látky se známým účinkem
Jedna potahovaná tableta obsahuje 286,25 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Oválné, bílé až téměř bílé potahované tablety (20 mm x 7 mm) bez půlicí rýhy. Tablety mají na jedné straně vyraženo 'SVL'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sevelamer carbonate Heaton je indikován k léčbě hyperfosfatemie u dospělých pacientů podstupujících hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu.

Přípravek Sevelamer carbonate Heaton je rovněž indikován k léčbě hyperfosfatemie u nedialyzovaných dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) při koncentraci fosforu v séru ≥ 1,78 mmol/l.

Přípravek Sevelamer carbonate Heaton má být užíván jako součást vícesložkového léčebného postupu, do kterého může patřit vápníkový doplněk, kalcitriol, nebo některý z jeho analogů ke kontrole rozvoje kostní nemoci u pacientů s ledvinovým selháním.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční dávka
Doporučená počáteční dávka sevelamer karbonátu je 2,4 g nebo 4,8 g denně podle klinických potřeb pacienta a koncentrace fosforu v séru. Přípravek Sevelamer carbonate Heaton musí být užíván třikrát denně s jídlem.

Koncentrace fosforu v séru	Celková denní dávka sevelamer-karbonátu, užitá během dne při třech jídlech
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*

*S následnou titrací podle návodu, viz bod „Titrace a udržovací dávka“

U pacientů, kteří již dříve užívali vazače fosfátů (sevelamér-hydrochlorid nebo vazače na bázi kalcia), se podává stejné množství gramů přípravku Sevelamer carbonate Heaton a sledují se hladiny fosforu v séru tak, aby byly denní dávky optimální.

Titrace a udržovací dávka
Každé 2 až 4 týdny je nutno monitorovat hladinu fosforu v séru a titrovat dávku sevelamer-karbonátu v přírůstcích po 0,8 g třikrát denně (2,4 g/den), dokud není dosaženo přijatelné hladiny fosforu v séru. Poté je třeba pokračovat v pravidelném sledování.

Pacienti užívající sevelamer-karbonát musí dodržovat předepsanou dietu.

V klinické praxi bývá léčba trvalá v důsledku potřeby regulovat hladiny fosforu v séru. Předpokládaná denní dávka je průměrně 6 g denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti
U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Sevelamer carbonate Heaton u dětí mladších 6 let nebo u dětí s plochou povrchu těla (BSA) pod 0,75 m^2 nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Sevelamer carbonate Heaton u dětí starších 6 let a u dětí s BSA > 0,75 m^2 byla stanovena. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1.

Pediatrickým pacientům má být podávána perorální suspenze, jelikož tabletové formy přípravku nejsou pro tuto věkovou skupinu vhodné.

Způsob podání
Perorální podání.
Tablety se polykají celé bez drcení, kousání nebo lámání na kousky. Přípravek Sevelamer carbonate Heaton musí být užíván spolu s jídlem nikoliv nalačno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypofosfatemie
- Střevní obstrukce

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost sevelamer-karbonátu nebyla stanovena u nedialyzovaných dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin s hladinou fosforu v séru < 1,78 mmol/l. Proto se jeho používání u těchto pacientů v současné době nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost sevelamer-karbonátu nebyla stanovena u pacientů s následujícími poruchami:
- dysfagie;
- poruchy polykání;
- těžké poruchy gastrointestinální motility, včetně neléčené nebo závažné gastroparézy, retence žaludečního obsahu nebo abnormálních či nepravidelných pohybů střev;

- aktivní zánětlivé onemocnění střev;
- velká operace trávicího ústrojí;

Léčba těchto pacientů přípravkem Sevelamer carbonate Heaton má být zahájena pouze po pečlivém posouzení přínosů a rizik. Pokud je léčba zahájena, mají být pacienti trpící těmito poruchami sledováni. Léčba přípravkem Sevelamer carbonate Heaton má být přehodnocena u pacientů, u kterých se vyvinula těžká zácpa nebo jiné závažné gastrointestinální příznaky.

Střevní obstrukce a ileus/subileus
Velmi vzácně byla u pacientů během léčby sevelamer-hydrochloridem (tobolky/tablety), který obsahuje stejnou účinnou funkční skupinu jako sevelamer-karbonát, pozorována střevní obstrukce a ileózní/subileózní stav. Předcházet může zácpa. Pacienty se zácpou je nutno při léčbě přípravkem Sevelamer carbonate Heaton pečlivě sledovat. U pacientů s těžkou zácpou nebo jinými závažnými gastrointestinálními příznaky je nutné léčbu tímto přípravkem přehodnotit.

Vitaminy rozpustné v tucích a nedostatek folátů
U pacientů s chronickým onemocněním ledvin může dojít k nedostatku vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E a K). Míra tohoto nedostatku závisí na příjmu těchto vitaminů v dietě a závažnosti onemocnění. Nelze vyloučit, že sevelamer-karbonát může vázat vitaminy rozpustné v tucích, obsažené v požité potravě. Pokud pacienti nemají doplňkový příjem vitaminů a užívají sevelamer, je nutno pravidelně kontrolovat hladiny vitaminů A, D, E a K v séru. Pokud je třeba, doporučuje se příjem vitaminů doplňovat. Nedialyzovaným pacientům s chronickým onemocněním ledvin se doporučuje podávat vitamin D (přibližně 400 IU nativního vitaminu D denně), který může být součástí multivitaminového přípravku, podávaného v jinou dobu než dávka sevelamer-karbonátu. U pacientů léčených peritoneální dialýzou se doporučuje další monitorování hladin vitaminů rozpustných v tucích a kyseliny listové, protože hladiny vitaminů A, D, E a K u těchto pacientů nebyly měřeny v žádné klinické studii.
V současnosti neexistuje dostatek údajů umožňujících vyloučit možnost, že během dlouhodobé léčby sevelamer-karbonátem vznikne nedostatek folátů. Pokud pacienti nemají doplňkový příjem kyseliny listové a užívají sevelamer, je nutno hladinu folátů pravidelně kontrolovat.

Hypokalcemie/hyperkalcemie
U pacientů s chronickým onemocněním ledvin může dojít ke vzniku hypokalcemie nebo hyperkalcemie. Sevelamer-karbonát neobsahuje vápník. Hladiny vápníku v séru proto musí být v pravidelných intervalech monitorovány a v případě potřeby lze podávat jako doplněk elementární vápník.

Metabolická acidóza
Pacienti s CKD jsou predisponováni k rozvoji metabolické acidózy. Součástí správné klinické praxe je proto monitorování sérových hladin bikarbonátů.

Peritonitida
U dialyzovaných pacientů existuje určité riziko infekce, které je specifické podle typu dialýzy. U pacientů léčených peritoneální dialýzou je známou komplikací peritonitida. V klinické studii s podáváním sevelamer hydrochloridu byl uváděn větší počet případů peritonitidy ve skupině užívající sevelamer než v kontrolní skupině. U pacientů léčených peritoneální dialýzou musí být pečlivě sledováno správné použití vhodných aseptických technik. Je nutné rychlé rozpoznání příznaků peritonitidy a nasazení správné léčby.

Potíže s polykáním a dušení
Bylo hlášeno několik málo případů, kdy se objevily potíže s polykáním tablet přípravku Sevelamer carbonate Heaton. Mnohé z těchto případů se týkaly pacientů s komorbiditami, a to včetně poruch polykání nebo abnormit jícnu. Správná schopnost polykání musí být pečlivě sledována u pacientů s komorbiditami. U pacientů s potížemi s polykáním v anamnéze se má zvážit použití sevelamer-karbonátu ve formě prášku.

Hypotyreóza
Doporučuje se podrobněji sledovat pacienty s hypotyreózou, kterým je současně podáván sevelamer karbonát a levotyroxin (viz bod 4.5).

Hyperparatyreóza
Sevelamer-karbonát není indikován k léčbě hyperparatyreózy. U pacientů se sekundárním hyperparatyreózou má být sevelamer-karbonát užíván jako součást vícesložkového léčebného postupu, jehož součástí může být jako doplněk vápník, 1,25 - dihydroxyvitamin D_3 nebo některý z jeho analogů, a to s cílem snížení hladiny intaktního parathormonu (iPTH).

Zánětlivé gastrointestinální poruchy
Byly hlášeny případy závažných zánětlivých poruch různých částí gastrointestinálního traktu (včetně závažných komplikací jako je krvácení, perforace, ulcerace, nekróza, kolitida a resistence v tlustém střevě/céku) spojené s přítomností krystalů sevelameru (viz bod 4.8). Zánětlivé poruchy mohou vymizet po vysazení sevelameru. Léčba přípravkem Sevelamer carbonate Heaton má být u pacientů, u kterých se objeví závažné gastrointestinální symptomy, přehodnocena.

Intolerance laktosy
Sevelamer carbonate Heaton obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dialýza
Studie interakcí nebyly provedeny u dialyzovaných pacientů.

Ciprofloxacin
Ve studiích interakcí u zdravých dobrovolníků při podání jedné dávky sevelamer-hydrochloridu spolu s jednou dávkou ciprofloxacinu snižoval sevelamer-hydrochlorid, který obsahuje stejnou účinnou funkční skupinu jako sevelamer-karbonát, biologickou dostupnost ciprofloxacinu přibližně o 50 %. Sevelamer-karbonát proto nesmí být podáván spolu s ciprofloxacinem.

Cyklosporin, mofetil-mykofenolát a takrolimus u pacientů po transplantacích
U pacientů po transplantacích byly při souběžném podávání se sevelamer- hydrochloridem pozorovány snížené hladiny cyklosporinu, mofetil- mykofenolátu a takrolimu bez klinických důsledků (např. rejekce štěpu). Možnost interakcí nelze vyloučit a během užívání této kombinace a po jejím vysazení je třeba pečlivě monitorovat koncentrace cyklosporinu, mofetil mykofenolátu a takrolimu v krvi.

Levotyroxin
U pacientů souběžně užívajících levotyroxin a sevelamer-hydrochlorid, který obsahuje stejnou účinnou funkční skupinu jako sevelamer-karbonát, byla velmi vzácně hlášena hypotyreóza. Proto se u pacientů užívajících sevelamer-karbonát a levotyroxin doporučuje pečlivé sledování hladin tyreotropinu (TSH).

Antiarytmika a antikonvulziva
Pacienti užívající antiarytmika k léčbě arytmií a antikonvulziva k léčbě křečových stavů byli z klinických studií vyloučeni. Nelze proto vyloučit možné snížení absorpce. Antiarytmika mají být podávána nejméně jednu hodinu před nebo tři hodiny po podání přípravku Sevelamer carbonate Heaton a může být zváženo vyšetření krve.

Inhibitory protonové pumpy
Po uvedení na trh byly hlášeny velmi vzácné případy zvýšených hladin fosfátů u pacientů užívajících současně sevelamer-karbonát s inhibitory protonové pumpy. Při předepisování inhibitorů protonové pumpy u pacientů současně léčených přípravkem Sevelamer carbonate Heaton je nutná zvýšená

opatrnost. Je třeba monitorovat hladinu fosfátů v séru a následně upravit dávkování přípravku Sevelamer carbonate Heaton.

Biologická dostupnost
Sevelamer-karbonát není vstřebáván a může mít vliv na biologickou dostupnost jiných léčivých přípravků. Při podávání léčivých přípravků, kde by snížení biologické dostupnosti mohlo mít klinicky významný vliv na bezpečnost nebo účinnost, musí být tyto léčivé přípravky podávány nejméně jednu hodinu před nebo tři hodiny po podání sevelamer-karbonátu, případně musí lékař monitorovat jejich koncentrace v krvi.

Digoxin, warfarin, enalapril nebo metoprolol
Sevelamer-hydrochlorid, který obsahuje stejnou účinnou funkční skupinu jako sevelamer-karbonát, neměl ve studiích interakcí u zdravých dobrovolníků žádný vliv na biologickou dostupnost digoxinu, warfarinu, enalaprilu nebo metoprololu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Údaje o podávání sevelameru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly určitou reprodukční toxicitu při podávání vysokých dávek sevelameru potkanům (viz bod 5.3). Bylo rovněž prokázáno, že sevelamer snižuje vstřebávání několika vitaminů včetně kyseliny listové (viz body 4.4 a 5.3). Potenciální rizika pro člověka nejsou známa. Sevelamer-karbonát může být podáván těhotným ženám pouze v případě jednoznačné potřeby a po pečlivé analýze rizik a přínosů pro matku a plod.

Kojení
Není známo, zda se sevelamer/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Protože sevelamer není vstřebáván, je vylučování sevelameru do mateřského mléka nepravděpodobné. Při rozhodování o tom, zda pokračovat či ukončit kojení, případně užívat nebo vysadit sevelamer-karbonát, je nutné zvážit přínos kojení pro dítě a prospěšnost léčby sevelamer-karbonátem pro ženu.

Fertilita
Nejsou k dispozici údaje o vlivu sevelameru na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech prokázaly, že sevelamer nenarušoval fertilitu potkanů (samců ani samic) při expozici dávce ekvivalentní 2násobku maximální dávky – 13 g/den v klinické studii u lidí, na základě srovnání relativní BSA.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sevelamer nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Všechny nejčastější (≥ 5 % pacientů) nežádoucí účinky byly gastrointestinální poruchy podle třídy orgánových systémů. Většina těchto nežádoucích účinků byla mírné až středně závažné intenzity.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků
Bezpečnost sevelameru (buď jako karbonátu nebo jako hydrochloridu) byla zjišťována četnými klinickými studiemi, zahrnujícími celkem 969 hemodialyzovaných pacientů s délkou léčby 4 až 50 týdnů (724 pacientů léčených sevelamer-hydrochloridem a 245 léčených sevelamer-karbonátem), 97 pacientů léčených peritoneální dialýzou s délkou léčby 12 týdnů (všichni léčeni sevelamer-hydrochloridem) a 128 nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin a délkou léčby 8 až 12 týdnů (79 pacientů léčených sevelamer-hydrochloridem a 49 sevelamer-karbonátem).

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny během klinických studií nebo spontánně hlášeny při postmarketingovém sledování, jsou shrnuty podle frekvence v níže uvedené tabulce. Frekvence

hlášení je klasifikována jako velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100, <1/10), méně časté (≥1/1 000, <1/100), vzácné (≥1/10 000, <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	**Velmi časté**	**Časté**	**Velmi vzácné**	**Není známo**
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita*	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení, bolest horní části břicha, zácpa	průjem, dyspepsie, flatulence, bolest břicha		intestinální obstrukce, ileus/subileus, intestinální perforace[1], gastrointestinální krvácení*[1], intestinální ulcerace*[1], gastrointestinální nekróza*[1], kolitida*[1], rezistence ve střevě*[1]
Poruchy kůže a podkožní tkáně				pruritus, vyrážka
Vyšetření				krystalová depozita střeva*[1]

* *postmarketingové sledování*
[1] Viz zánětlivé gastrointestinální poruchy v bodě 4.4.

Pediatrická populace
Bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (6 až 18 let) je obecně podobný jako bezpečnostní profil u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Sevelamer-hydrochlorid, který obsahuje stejnou účinnou funkční skupinu jako sevelamer-karbonát, byl po dobu osmi dnů podáván zdravým dobrovolníkům v dávkách až 14 gramů denně bez jakýchkoli nežádoucích účinků. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin byla nejvyšší průměrná denní dávka podávaná v rámci studie 14,4 gramu sevelamer-karbonátu (podávaných jako jediná denní dávka).

Příznaky pozorované při předávkování jsou podobné nežádoucím účinkům uvedeným v bodě 4.8, zahrnují zejména zácpu a další gastrointestinální poruchy.

Má být poskytnuta odpovídající symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: všechny jiné terapeutické přípravky, léčiva k terapii hyperkalemie a hyperfosfatemie, ATC kód: V03AE02.

Mechanismus účinku

Přípravek Sevelamer carbonate Heaton obsahuje sevelamer, nevstřebávaný síťovaný polymer, který váže fosfáty a neobsahuje kovy a vápník. Sevelamer obsahuje mnohočetné aminy oddělené od polymerového základu jedním uhlíkem, na které se v žaludku váží protony. Tyto protonované aminy váží ve střevě negativně nabité ionty, jako například fosfáty z potravy.

Farmakodynamické účinky

Sevelamer snižuje koncentraci fosforu v séru tím, že váže fosfáty v gastrointestinálním traktu a snižuje jejich vstřebávání. Při podávání vazače fosfátů je vždy nutné pravidelné monitorování hladin fosforu v séru.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou randomizovaných zkřížených klinických studiích, v nichž byl podáván sevelamer-karbonát ve formě tablet i prášku třikrát denně, bylo prokázáno, že je terapeuticky rovnocenný se sevelamer-hydrochloridem a proto je účinný při kontrole fosforu v séru u hemodialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

První studie prokázala, že tablety sevelamer- karbonátu podávané třikrát denně byly rovnocenné tabletám sevelamer-hydrochloridu podávaným třikrát denně u 79 hemodialyzovaných pacientů léčených během dvou randomizovaných 8týdenních období (časově vážené odhady průměrné sérové koncentrace fosforu byly 1,5 ± 0,3 mmol/l jak pro sevelamer-karbonát, tak pro sevelamer-hydrochlorid). Druhá studie prokázala, že prášková forma sevelamer- karbonátu podávaná třikrát denně byla rovnocenná tabletám sevelamer-hydrochloridu podávaným třikrát denně u 31 hemodialyzovaných pacientů s hyperfosfatemií (definovanou jako sérové hladiny fosforu ≥ 1,78 mmol/l) během dvou randomizovaných 4týdenních období (časově vážené odhady průměrné sérové koncentrace fosforu byly 1,6 ± 0,5 mmol/l pro práškovou formu sevelamer-karbonátu a 1,7 ± 0,4 mmol/l pro tablety sevelamer-hydrochloridu).

V klinických studiích u hemodialyzovaných pacientů neměl sevelamer sám o sobě konzistentní a klinicky významný účinek na iPTH. Ve dvanáctitýdenní studii u pacientů léčených peritoneální dialýzou však bylo pozorováno podobné snížení hladiny iPTH jako u pacientů užívajících kalcium-acetát. U pacientů se sekundární hyperparatyreózou má být sevelamer-karbonát užíván jako součást vícesložkového léčebného postupu, jehož součástí může být jako doplněk vápník, 1,25 - dihydroxyvitamin D_3 nebo některý z jeho analogů, a to s cílem snížení hladin iPTH.

Na experimentálních zvířecích modelech bylo prokázáno, že sevelamer váže žlučové kyseliny jak *in vitro,* tak *in vivo*. Vázání žlučových kyselin pomocí iontoměničových pryskyřic je osvědčená metoda, jak snižovat hladinu cholesterolu v krvi. V klinických studiích se sevelamerem poklesla průměrná hodnota celkového a LDL cholesterolu o 15 až 39 %. Pokles cholesterolu byl pozorován po 2 týdnech léčby a udrží se i při dlouhodobé terapii. Triacylglyceroly, HDL cholesterol a albumin zůstávaly po léčbě sevelamerem nezměněny.

Vzhledem k tomu, že sevelamer váže žlučové kyseliny, může jeho podávání interferovat se vstřebáváním vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E a K).

Sevelamer neobsahuje vápník. Jeho podávání snižuje incidenci hyperkalcemických epizod v porovnání s pacienty léčenými samostatně podávanými kalciovými vazači fosfátů. V jednoroční sledovací studii tyto účinky sevelameru na fosfor a vápník během studie přetrvávaly. Tyto informace pocházejí ze studií s podáváním sevelamer hydrochloridu.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost sevelamer-karbonátu u pediatrických pacientů s hyperfosfatemií při CKD byla hodnocena v multicentrické studii, zahrnující 2týdenní randomizovanou placebem kontrolovanou fázi s fixní dávkou (FDP) následovanou 6měsíční jednoramennou otevřenou fází s titrací dávky (DTP). Do studie bylo randomizováno celkem 101 pacientů (ve věku 6 až 18 let s BSA v rozmezí 0,8 m^2 až 2,4 m^2). Během 2týdenní fáze s fixní dávkou (FDP) dostávalo 49 pacientů sevelamer-karbonát a 51 pacientů placebo. Následně všichni pacienti v rámci fáze titrace dávky (DTP) dostávali 26 týdnů sevelamer-karbonát. Studie splnila jak svůj primární cílový parametr, kdy sevelamer-karbonát snížil ve srovnání s placebem hladinu sérového fosforu dle rozdílu ve střední hodnotě -0,90 mg/dl, tak i sekundární cílové parametry. U pediatrických pacientů s hyperfosfatemií při CKD sevelamer-karbonát významně snížil hladiny fosforu v séru ve srovnání s placebem během 2týdenní fáze s fixní dávkou. U pediatrických pacientů, kteří dostávali sevelamer-karbonát během 6měsíční otevřené fáze DTP, odpověď na léčbu přetrvávala. 27 % pediatrických pacientů dosáhlo na konci léčby hladiny fosforu v séru, která odpovídala jejich věku. Odpovídající hodnoty byly 23 % v podskupině pacientů na hemodialýze a 15 % v podskupině pacientů na peritoneální dialýze. Odpověď na léčbu během 2týdenní FDP nebyla ovlivněna BSA, avšak u pediatrických pacientů s hraničními hladinami fosforu <7,0 mg/dl nebyla pozorována žádná odpověď na léčbu. Většina nežádoucích účinků hlášených jako souvisejících nebo možná souvisejících s užíváním sevelamer-karbonátu byla gastrointestinálního původu. Při užívání sevelamer-karbonátu během studie nebyla zaznamenána žádná nová rizika ani bezpečnostní signály.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie pro sevelamer-karbonát nebyly provedeny. Jak potvrdila studie vstřebávání, prováděná na zdravých dobrovolnících, sevelamer-hydrochlorid, který obsahuje stejnou aktivní látku jako sevelamer karbonát, se nevstřebává z gastrointestinálního traktu.

Během jednoleté klinické studie nebyl pozorován žádný důkaz akumulace sevelameru. Potenciální absorpci a akumulaci sevelameru během dlouhodobé chronické léčby (> jeden rok) však nelze zcela vyloučit.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané pro sevelamer na základě konvenčních studií farmakologie bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání nebo genotoxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Byly provedeny studie kancerogenity s perorálním podáváním sevelamer hydrochloridu u myší (v dávkách do 9 g/kg/den) a potkanů (0,3, 1 nebo 3 g/kg/den). Ve skupině s vysokým dávkováním byla pozorována zvýšená incidence papilomu z přechodných buněk močového měchýře u samců potkanů (ekvivalentní dávka u člověka se rovná dvojnásobku maximální dávky u člověka podané v rámci klinické studie, což bylo 14,4 g). U myší nebyla pozorována zvýšená incidence tumorů (ekvivalentní dávka u člověka se rovná trojnásobku maximální dávky u člověka podané v rámci klinické studie).

V cytogenetických testech *in vitro* na savčích buňkách s metabolickou aktivací sevelamer-hydrochlorid způsoboval statisticky významný nárůst počtu strukturálních chromozomálních aberací. Sevelamer-hydrochlorid nebyl mutagenní v Amesově testu bakteriálních mutací.

U psů a potkanů sevelamer snižoval vstřebávání vitaminů rozpustných v tucích D, E a K (koagulační faktory) a kyseliny listové.

Při středně vysokých a vysokých dávkách sevelameru (ekvivalentní dávka u člověka je menší než maximální dávka podaná v rámci klinické studie, což bylo 14,4 g) byla u samičích plodů potkanů na několika místech pozorována deficitní osifikace skeletu. Může se jednat o sekundární důsledek deplece vitaminu D.

U březích králíků, kterým byl během organogeneze podáván sevelamer hydrochlorid žaludeční sondou, došlo ke zvýšení časné resorpce ve skupině s vysokým dávkováním (ekvivalentní dávka u člověka se rovná dvojnásobku maximální dávky u člověka podané v rámci klinické studie).

Sevelamer-hydrochlorid nepoškozoval fertilitu samců ani samic potkanů ve studii s podáváním v potravě, kde byla látka podávána samicím 14 dnů před pářením a během gestace a samcům 28 dnů před pářením. Nejvyšší dávka v této studii byla 4,5 g/kg/den (ekvivalentní dávka u člověka se rovná dvojnásobku maximální dávky 13 g/den podané u člověka v rámci klinické studie, na základě srovnání relativní BSA).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety.
Monohydrát laktosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Zinkum-stearát

Potahová vrstva tablety.
Hypromelosa (E464)
Diacetomonoacylglycerol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahve s polypropylenovým víčkem obsahující 180, 200 nebo 210 tablet v lahvičce (s krabičkou nebo bez krabičky).
Násobné balení obsahující dvě lahve se 180, 200 nebo 210 tabletami v 1 lahvi (dvě lahve v jedné krabičce).
Násobné balení obsahující tři lahve se 180, 200 nebo 210 tabletami v 1 lahvi (tři lahve v jedné krabičce).

HDPE lahve obsahují vysoušedlo.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEATON k.s.
Na Pankráci 332/14
Praha
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/273/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 9. 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 25. 4. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 9. 2019