

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sevelamer Carbonate Mylan 800 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná 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 (přibližně 20 mm dlouhé a 7 mm široké) bez půlicí rýhy. Tablety mají na jedné straně vyraženo 'SVL'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Sevelamer Carbonate Mylan je rovněž indikován k léčbě hyperfosfatemie u nedialyzovaných dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin při sérové koncentraci fosforu $\geq 1,78$ mmol/l.

Přípravek Sevelamer Carbonate Mylan má být užíván jako součást vícesložkového léčebného postupu, do kterého může patřit vápníkový doplněk, kalcitriol nebo některý z jeho analogů ke kontrole rozvoje onemocnění kostí 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 Mylan 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, viz bod „Titrace a udržovací dávka“

U pacientů, kteří již dříve užívali vazače fosfátů (sevelamer-hydrochlorid nebo vazače na bázi kalcia), se podává stejné množství gramů přípravku Sevelamer Carbonate Mylan 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 sérového fosforu. 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 sérové hladiny fosforu. 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 Mylan u dětí mladších 6 let věku nebo u dětí, jejichž plocha povrchu těla (BSA) je menší než 0,75 m², nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost sevelamer-karbonátu u dětí starších 6 let nebo u dětí s BSA > 0,75 m² byla stanovena. Aktuální dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1.

Pediatrickým pacientům má být přípravek podáván ve formě perorální suspenze, která je vhodná pro pediatrické použití. Léková forma tablet pro tuto populaci není vhodná.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají celé bez drcení, kousání nebo lámání na kousky před podáním. Přípravek Sevelamer Carbonate Mylan má být užíván s jídlem, a 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 vyhodnocena 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 vyhodnocena 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 Mylan 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 Mylan 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 léčivou látku jako sevelamer-karbonát, pozorována střevní obstrukce a ileózní/subileózní stav. Předcházet může zácpa. Pacienty se zácpou je nutno při léčbě přípravkem Sevelamer Carbonate Mylan pečlivě sledovat. U pacientů s těžkou zácpou nebo jinými závažnými gastrointestinálními příznaky je nutné léčbu přípravkem Sevelamer Carbonate Mylan 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 požitých potravinách. 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 kalcium. Hladiny kalcia v séru proto musí být v pravidelných intervalech monitorovány a v případě potřeby lze podávat jako doplněk prvkový vápník.

Metabolická acidóza

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin 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 Sevelamer Carbonate Mylan. Mnohé z těchto případů se týkaly pacientů s komorbiditami, a to včetně poruch polykání nebo abnormalit 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 levothyroxin (viz bod 4.5).

Hyperparatyreóza

Sevelamer-karbonát není indikován k léčbě hyperparatyreózy. U pacientů se sekundární hyperparatyreózou má být sevelamer-karbonát užíván jako součást vícesložkového léčebného postupu, jehož součástí může být jako doplněk vápník, kalcitriol 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 resistance v tlustém střevě/céku) spojené s přítomností krystalů sevelameru (viz bod 4.8). Zánětlivé poruchy mohou vymizet po vysazení sevelameru. Léčba sevelamer-karbonátem má být u pacientů, u kterých se objeví závažné gastrointestinální symptomy, přehodnocena.

Pomocné látky

Sevelamer Carbonate Mylan obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy 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 aktivní složku jako sevelamer-karbonát, biologickou dostupnost ciprofloxacinu přibližně o 50 %. Sevelamer-karbonát proto nemá 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 (tj. 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.

Levothyroxin

U pacientů souběžně užívajících levothyroxin a sevelamer-hydrochlorid, který obsahuje stejnou aktivní složku jako sevelamer-karbonát, byla velmi vzácně hlášena hypotyreóza. Proto se u pacientů užívajících sevelamer-karbonát a levothyroxin doporučuje pečlivé sledování hladin thyrotropinu (TSH).

Antiarytmika a antikonvulziva

Pacienti užívající antiarytmika k léčbě arytmií a antikonvulziva k léčbě křečí při epileptických záchvatech byli z klinických studií vyloučeni. Proto nelze vyloučit možné snížení absorpce. Antiarytmika mají být užívána nejméně jednu hodinu před nebo tři hodiny po podání přípravku Sevelamer Carbonate Mylan a může být zváženo vyšetření krve.

Digoxin, warfarin, enalapril nebo metoprolol

Sevelamer-hydrochlorid, který obsahuje stejnou aktivní složku jako sevelamer-karbonát, ve studiích interakcí u zdravých dobrovolníků neměl žádný vliv na biologickou dostupnost digoxinu, warfarinu, enalaprilu nebo metoprololu.

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 Mylan, je třeba postupovat opatrně. Má být sledována hladina fosfátů v séru a následně upraveno dávkování přípravku Sevelamer Carbonate Mylan.

Biologická dostupnost

Přípravek Sevelamer Carbonate Mylan 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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné nebo jsou pouze omezené údaje o používání sevelameru u těhotných žen. 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 je sevelamer/metabolity vylučován 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 nenarušuje 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 (u $\geq 5\%$ pacientů) nežádoucí účinky byly podle třídy orgánových systémů gastrointestinální poruchy. 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 pacientů léčených hemodiálýzou 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 se objevily během klinických hodnocení nebo které byly spontánně hlášeny při post-marketingovém sledování, jsou shrnuty podle četnosti výskytu v níže uvedené tabulce. Četnost hlášení je klasifikována jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy			Hypersenzitivita*	

imunitního systému				
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, bolest horní poloviny 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 tkáň				Pruritus, vyrážka
Vyšetření				Krystalová depozita střeva* ¹

¹ Viz zánětlivé gastrointestinální poruchy v bodě 4.4.

**post-marketingové sledování*

Pediatrická populace

Všeobecně je bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (ve věku 6 až 18 let) podobný bezpečnostnímu profilu 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 aktivní složku 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 podávána 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, včetně zejména zácpy a dalších známých gastrointestinálních poruch.

Má být poskytnuta odpovídající symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii hyperkalemie a hyperfosfatemie, ATC kód: V03AE02.

Mechanismus účinku

Přípravek Sevelamer Carbonate Mylan obsahuje sevelamer, nevstřebávaný síťovaný polymer, který váže fosfáty a neobsahuje kovy a kalcium. Sevelamer obsahuje mnohočetné aminy oddělené od polymerového základu jedním uhlíkem, na které se v žaludku váží protony. Tyto protonované aminy váží ve střevě negativně nabitě 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 vazace fosfátů je vždy nutné pravidelné monitorování hladin fosforu v séru.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou randomizovaných zkřížených klinických hodnoceních, 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 pacientů na hemodialýze 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 $1,5 \pm 0,3$ mmol/l jak pro sevelamer-karbonát, tak pro sevelamer-hydrochlorid). Druhá studie prokázala, že sevelamer-karbonát ve formě prášku podávaný třikrát denně byl rovnocenná tabletám sevelamer-hydrochloridu podávaným třikrát denně u 31 pacientů na hemodialýze s hyperfosfatemii (definovanou jako sérové hladiny fosforu $\geq 1,78$ mmol/l) během dvou randomizovaných 4týdenních období (časově vážené odhady průměrné sérové koncentrace fosforu byly $1,6 \pm 0,5$ mmol/l sevelamer-karbonátu ve formě prášku a $1,7 \pm 0,4$ mmol/l pro sevelamer-hydrochloride ve formě tablet).

V klinických hodnocení u pacientů na hemodialýze neměl sevelamer sám o sobě konzistentní a klinicky významný účinek na sérovou hladinu intaktního parathormonu (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 D3 nebo některý z jeho analogů, a to s cílem snížení hladiny 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 udržel 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 vazacími fosfáty. V jednorocní 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 hyperfosfatemii trpících CKD byla hodnocena v 2týdenní multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studii s fixní dávkou (FDP) následované 6měsíční otevřenou jednoramennou studií s titrací dávky (DTP). Ve studii bylo randomizováno celkem 101 pacientů (ve věku od 6 do 18 let s plochou povrchu těla (BSA v rozmezí 0,8 m² až 2,4 m²). Během 2týdenní FDP studie 49 pacientů užívalo sevelamer-karbonát a 51 pacientů dostávalo placebo. Poté všichni pacienti dostávali po dobu 26 týdnů DTP sevelamer-karbonát. Studie dosáhla jak primárních cílových ukazatelů, což bylo snížení hladiny fosforu v séru o -0,9 mg/dl stanovené metodou nejmenších čtverců (LS mean) u skupiny užívající sevelamer-karbonát ve srovnání se skupinou s placebem, tak i sekundárních ukazatelů účinnosti. U pediatrických pacientů s hyperfosfatemii vyplývající z CKD během 2týdenní FDP sevelamer-karbonát významně snížil hladiny fosforu v séru ve srovnání s placebem. Odpověď na léčbu u pediatrických pacientů, kteří dostávali sevelamer-karbonát během 6měsíční otevřené DTP, přetrvávala. Na konci léčby 27 % pediatrických pacientů dosáhlo hladiny fosforu v séru odpovídající jejich věku. Tyto hodnoty byly 23 %, resp. 15 % v podskupině pacientů na hemodialýze, resp. peritoneální dialýze. Odpověď na léčbu během 2týdenní FDP nebyla ovlivněna BSA, naproti tomu ale u pediatrických pacientů s hladinami fosforu < 7,0 mg/dl nebyla pozorována žádná odpověď na léčbu. Většina nežádoucích účinků, hlášených jako související nebo pravděpodobně související se sevelamer-karbonátem, byla gastrointestinální povahy. Žádná nová rizika nebo bezpečnostní signály související s užíváním sevelamer-karbonátu nebyly během studie identifikovány.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie pro sevelamer-karbonát nebyly provedeny. Jak potvrdila studie vstřebávání, prováděná se zdravými dobrovolníky, sevelamer-hydrochlorid, který obsahuje stejnou aktivní složku jako sevelamer-karbonát, se nevstřebává z gastrointestinálního traktu.

V klinické studii trvající jeden rok 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 farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání nebo genotoxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Byly provedeny studie kancerogenity s perorálním podáváním sevelamer-hydrochloridu u myši (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 močového měchýře z přechodných buněk 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 myši 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 časně 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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvičky s polypropylenovým víčkem obsahující 180, 200 nebo 210 tablet v lahvičce (s krabičkou nebo bez krabičky).

Vícečetné balení obsahující dvě lahvičky se 180, 200 nebo 210 tabletami v 1 lahvičce (dvě lahvičky v jedné krabičce).

Vícečetné balení obsahující tři lahvičky se 180, 200 nebo 210 tabletami v 1 lahvičce (tři lahvičky v jedné krabičce).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

87/029/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 2. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 1. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 12. 2019